

ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X
UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
ВИДАННЯ

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ

Видання індексується
в Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X

Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical
University

THEORETICAL AND PRACTICAL
EDITION

UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL

Journal's indexing:
Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

Засновник – Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця МОЗ України
Періодичність виходу 4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку фахових видань.
Галузі наук: медичні, фармацевтичні.
(наказ МОН України 09.03.2016 №241)

Реєстраційне свідоцтво KB № 17028-5798ПР.
Рекомендовано Вченою Радою НМУ
імені О.О.Богомольця
(протокол №2 від 30.01.2025 р.)

Усі права стосовно опублікованих статей
залишено за редакцією.
Відповідальність за добір та викладення фактів
у статтях несуть автори,
а за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці.
Передрук можливий за згоди редакції
та з посиланням на джерело.
До друку приймаються наукові матеріали,
які відповідають вимогам до публікації
в даному виданні.

Founder – Bogomolets National Medical University
Ministry of Health of Ukraine
Publication frequency – 4 times a year.

**The Journal is included in the list of
professional publications in Medical
and pharmaceutical Sciences**
(order MES Ukraine 09.03.2016 № 241)

Registration Certificate KB № 17028-5798ПР.
Recommended by the Academic Council
of the Bogomolets National Medical University, Kyiv
(protocol №2 від 30.01.2025)

All rights concerning published articles are reserved
to the editorial board.
Responsibility for selection and presentation
of the facts in the articles is held by authors,
and of the content of advertising material –
by advertisers.
Reprint is possible with consent
of the editorial board and reference.
Research materials accepted
for publishing must meet
the publication requirements of this edition.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії:	Юрій Кучин
Головний редактор:	Сергій Земсков
Заступник головного редактора:	Павло Чернишов
Відповідальний секретар:	Анастасія Гринзовська
Редактор по науковій етиці:	Любов Петелицька
Редактор статистичних даних:	Віталій Гурьянов
Редактор контенту для соціальних мереж:	Анатолій Гринзовський
Літературний редактор:	Людмила Наумова, Ярослава Демиденко
Секційні редактори:	
Стоматологія –	Ірина Логвиненко
Медицина –	Володимир Мельник
Фармація, промислова фармація –	Ірина Ніженковська
Педіатрія –	Олександр Волосовець
Громадське здоров'я –	Анна Благая

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Члени редакційної колегії:

Андрій Копчак, Владислав Маланчук, Денис Варивончик, Євгенія Бурлака, Жанна Полова, Ірина Журавель, Леся Беш, Микола Хайтович, Назарій Кобиляк, Олег Міщенко, Олег Яременко, Сергій Гичка, Сергій Омельчук, Юрій Захараш, Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Francesca Sampogna (Rome, Italy), Francoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Irina Nakashidze (Batumi, Georgia), Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany)

EXECUTIVE BOARD

Chairman Of The Editorial Board:	Iurii Kuchyn
Editor in Chief:	Sergii Zemskov
Deputy Editor-in-Chief:	Pavel Chernyshov
Executive Secretary:	Anastasiia Hrynzovska
Editor on scientific ethics:	Liubov Petelytska
Statistical Editor:	Vitaliy Gurianov
Social Media Editor:	Anatolii Hrynzovskyi
Language Editor:	Liudmyla Naumova, Yaroslava Demydenko
Associate Editors	
Stomatology –	Iryna Logvynenko
Medicine -	Volodymyr Melnyk
Pharmacy, Industrial Pharmacy –	Iryna Nizhenkovska
Pediatrics –	Oleksandr Volosovets
Public Health –	Anna Blagaia

EDITORIAL BOARD

Members of the Editorial Board:

Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Andrey Kopchak, Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Denis Varyvonchuk, Francesca Sampogna (Rome, Italy), Francoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Irina Nakashidze (Batumi, Georgia), Ievgeniia Burlaka, Iryna Zhuravel, Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Lesya Besh, Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Nazariy Kobyliak, Oleg Mishchenko, Oleg Yaremenko, Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj, Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Sergiy Omelchuk, Serhii Gychka, Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany) Vladyslav Malanchuk, Yuriy Zakharash, Zhanna Polova

MEDICINE / МЕДИЦИНА

A case of false results of osteoscintigraphy in search of bone metastases after endoprosthesis of shoulder and hip joints

Yevdoshenko Danylo, Boretska Anastasia, Mazur Anastasiia, Mironova Olena, Romanenko Hanna, Makarenko Anatoly

Випадок помилкових результатів остеосцинтиграфії в пошуках кісткових метастазів після ендопротезування плечових і тазостегнових суглобів

Євдошенко Данило, Борецька Анастасія, Мазур Анастасія, Миронова Олена, Романенко Ганна, Макаренко Анатолій

7

Approach to P16 and Ki-67 in the Cervical Intraepithelial Neoplasia staging

Kolotusha Valeriia, Khoperiya Viktoriia

Підхід до визначення P16 та Ki-67 у стадіюванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії

Колотуша Валерія, Хоперія Вікторія

19

Arthroscopic Manifestations of Internal Temporomandibular Joint Disorders in Patients with Traumatic Fractures of the Mandibular Condylar Head

Khasapetov Benik

Артроскопічні прояви внутрішніх порушень ШНЩС у пацієнтів із травматичними переломами головки нижньої щелепи

Хасанетов Бенік

26

Clinical and laboratory features of COVID-19 in the vaccinated patients and the patients after previous illness

Riaba Olga, Golubovska Olga

Клініко-лабораторні особливості перебігу COVID-19 у вакцинованих пацієнтів та пацієнтів після попередньо перенесеного захворювання

Ряба Ольга, Голубовська Ольга

38

Comprehensive hygienic assessment of the conditions of pupils stay in the shelters of a general secondary education institution

Talabko Yuliia, Blagaia Anna

Комплексна гігієнічна оцінка умов перебування учнів у приміщеннях-укриттях закладу загальної середньої освіти

Талабко Юлія, Благая Анна

47

Exploring the track of Forensic Serology: A 23-Year Bibliometric Analysis

Avinash J. Pujari

Дослідження розвитку судової серології: бібліометричний аналіз за 23 роки

Avinash J. Pujari

55

Morphofunctional transformation of pancreatic islets in immature rats on the 70-th day of experimental diabetes

Miskiv Vasyl, Kogut Anna, Zhurakivska Oksana, Kulinich-Miskiv Mariana, Antimis Olga, Dutchak Ulyana, Hrechyn Andriy, Pertsovich Vasyl

Морфофункціональна трансформація панкреатичних ostrivciv у нестатевозрілих щурів на 70 добу експериментального цукрового діабету

Міськів Василь, Козут Анна, Жураківська Оксана, Кулинич-Міськів Мар'яна, Антиміс Ольга, Дутчак Уляна, Гречин Андрій, Перцович Василь

61

Nosogenies in patients with myopia: clinical and psychological features

Drozdov Volodymyr

Нозогенії у хворих на міопію: клінічні та психологічні особливості

Дроздов Володимир

69

Osteoscintigraphy in modern clinical practice (literature review)

Nechayev Mykyta, Tkachenko Mykhailo, Romanenko Hanna, Makarenko Anatolii, Myronova Olena, Mazur Anastasiia

Остесцинтиграфія в сучасній клінічній практиці (огляд літератури)

Нечаєв Микита, Ткаченко Михайло, Романенко Ганна, Макаренко Анатолій, Миронова Олена, Мазур Анастасія

77

Parkinson's Disease Prediction Using Deep Learning Classification Algorithms

Kayacioglu Rumeysa, Kacar Firat

Прогнозування хвороби Паркінсона за допомогою алгоритмів класифікації глибокого навчання

Kayacioglu Rumeysa, Kacar Firat

92

Predicting models of inpatient death risk accompanied by coronavirus disease in healthcare establishments as an additional tool for decision-making.

Antonyuk Olena, Stavyskyi Oleksii

Прогностичні моделі ризику внутрішньолікарняної смертності від COVID-19 у закладах охорони здоров'я як додатковий інструмент для прийняття рішень

Антонюк Олена, Стависький Олексій

97

Sacroiliitis associated with isotretinoin use: a clinical case and literature review

Dzhus Marta, Mulyk Kateryna, Potomka Ruslana, Aitul Elizaveta

Сакроіліїт, асоційований із застосуванням ізотретиноїну: клінічний випадок і огляд літератури

Джус Марта, Мулик Катерина, Потьомка Руслана, Айтул Єлизавета

114

Screening of blood glucose level as a key element of the strategy of prevention and early detection of type 2 diabetes mellitus

*Liashko Daria, Domanskyi Rostyslav, Yanitska Lesya,
Horkunenko Oksana, Yezhel Iryna*

Скринінг рівня глюкози крові, як ключовий елемент стратегії профілактики та своєчасного виявлення цукрового діабету 2 типу

*Ляшко Дар'я, Доманський Ростислав, Яніцька Леся,
Горкуненко Оксана, Єжель Ірина*

123

Surgery in the Conditions of Globalized Pandemics

Bilodid Vladyslav, Rebedailo Kateryna

Хірургія в умовах глобалізованих пандемій

Білодід Владислав, Ребедайло Катерина

130

Tendinous part of the diaphragm under the influence of carboxyperitoneum and simulated jaundice: an experimental study

Dovhyi Bohdan, Kritsak Myroslav

Сухожильна частина діафрагми під впливом карбоксиперитонеуму та змодельованої жовтяниці: експериментальне дослідження

Довгий Богдан, Кріцак Мирослав

139

The Role of Aldosterone in the Development of Chronic Kidney Disease in Individuals with Type 2 Diabetes

Yerokhovych Viktoriia, Tahiieva Nazrin, Komisarenko Iuliia

Роль альдостерону в розвитку хронічної хвороби нирок у осіб з цукровим діабетом 2 типу

Єрохович Вікторія, Тагієва Назрін, Комісаренко Юлія

147

PEDIATRICS / ПЕДІАТРІЯ

Duality of development and manifestations of PTSD in children with type 1 diabetes during the war in Ukraine

Ivasiuk Oleksandra, Burlaka Ievgeniia, Mityuryayeva-Kornijko Inga

Дуальність розвитку та проявів ПТСР у дітей з цукровим діабетом I типу під час війни в Україні

Івасюк Олександра, Бурлака Євгенія, Мітюряєва-Корнійко Інга

154

**PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY /
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ**

In silico evaluation of the pharmacological potential of a series of 5- arylidene derivatives of 3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-thioxothiazolidin-4-one

Chudinovych Kateryna, Mosula Viktoriia, Mosula Liudmila

In silico оцінка фармакологічного потенціалу серії 5- ариліденпохідних 3- (бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2- тіоксотіазолідин-4-ону

Чудінович Катерина, Мосула Вікторія, Мосула Людмила

161

MEDICINE / МЕДИЦИНА

UDC: 616.71-006-033.2-073.7-035.7:[616.727.2+616.728.2]-089.843

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.7-18](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.7-18)

Received: October 14, 2024

Accepted: January 19, 2025

A case of false results of osteoscintigraphy in search of bone metastases after endoprosthesis of shoulder and hip joints**Yevdoshenko Danylo¹, Boretska Anastasia¹, Mazur Anastasiia¹, Mironova Olena¹, Romanenko Hanna¹, Makarenko Anatoly²**¹ Department of radiology and radiation medicine, National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine.² Department radionuclide diagnostics Communal non-commercial company «Kyiv City Clinical Hospital No.18», Ministry of Health Ukraine, Kyiv, Ukraine.**Adress for correspondence:**

Myronova Olena

E-mail: myronovarad@gmail.com

+380506418181

Abstract: the clinical case demonstrates the erroneous interpretation of the results of a radionuclide study of the locomotor system without taking into account the anamnesis and clinical and laboratory data. To search for bone metastases, osteoscintigraphy is used all over the world, which allows to diagnose them at a preclinical stage of the process, ahead of radiological ones by 4-5 months. Cancer of the mammary and prostate glands, as well as kidney cancer, metastasize to the bones very early. About 50% of cases of these metastases are detected in the absence of clinical manifestations, which prompts regular control osteoscintigraphy regardless of complaints and clinical condition of patients. Research is carried out on gamma cameras, and phosphate compounds labeled with the technetium isotope are used as a radioactive drug. 3 hours after its intravenous injection with an activity of 600 MBq, in normal conditions against the background of uniform distribution in the bones, increased accumulation is noted in the area of the base of the skull, ribs, angles of the shoulder blades, vertebrae, pelvic bones, and meta-epiphyseal sections of tubular bones. The results of the research are evaluated qualitatively and quantitatively. With high-quality, hyperfocuses of the isotopes are visually determined in separate areas of the skeleton. But it is the quantitative analysis that allows us to draw a conclusion about the secondary damage to the skeleton. A difference in the accumulation of the isotope in any part of the skeleton in comparison with an unaffected area above 150% is considered a sign of metastases. It should be noted that phosphates labeled with radioactive technetium sometimes provide a fairly high level of fixation in areas of inflammatory, degenerative-dystrophic or traumatic processes. What we observed in this case. A patient with breast cancer underwent joint endoprosthesis twice: first of the shoulder, and then of the hip joint. The cause was pathological osteoporosis and degenerative-dystrophic changes. On subsequent control osteoscintigrams, there were no foci of increased accumulation of the radiopharmaceutical in the skeleton. But after the second endoprosthesis of the hip joints six months later, hyperfixation of the isotopes in the corresponding joints was detected, on the basis of which the conclusion of their metastatic lesion was made. The patient did not indicate before the study about

the recent endoprosthesis. She did not notice any pain syndrome. In order to calm down, she did an osteoscintigraphy after 5 months. The inclusion of the isotopes in the hip joints was significantly reduced and did not exceed the upper limit. Some laboratory parameters such as alkaline phosphatase and ionized calcium are known to be significantly elevated in metastatic bone disease. The patient's content was within normal limits. All this made it possible to remove the preliminary conclusion regarding the secondary damage to the skeleton. And the increased accumulation of radionuclide should be considered a consequence of postoperative intervention. Thus, before passing a verdict on bone metastases, a thorough study of the anamnesis, radiological and clinical laboratory research data is necessary.

Key words: [Metastases](#); [Shoulder Joints](#); [Radiopharmaceutical](#); [Breast Cancer](#); [Hip Joints](#); [Endoprosthesis](#); osteoscintigraphy.

Introduction

It is known that metastases (Mts) to the skeleton in women are most often observed with breast cancer (BC) (up to 85% of all cases of Mts bone damage by malignant tumors), which is associated with intensive blood circulation in the bones and the release of adhesive molecules by tumor cells that form connections with bone marrow cells. BC can cause the following Mts: osteolytic (when the penetration of atypical cells into osteoclasts provokes atrophy of bone tissue, which threatens fractures), osteoblastic (when osteoblasts are affected and atypical cells cause the growth of bone tissue) and mixed (when cells of 2 types are affected simultaneously and there is most common) [1, 2]. Primarily, Mts in breast cancer are found in the spine: in the lumbar region up to 59%, in the thoracic region up to 57% [3, 4]. But quite often Mts are also observed in other parts of the skeleton: in bones of the pelvis and hip joints up to 49%, shoulder joints and ribs up to 30%, femurs up to 24%, skull up to 20%, cervical spine up to 17%, shoulder bones up to 13%, in other areas – 3% [5, 6]. Clinical manifestations often precede radiological methods of diagnosis of Mts, but they are sometimes difficult to recognize, as patients associate them with other causes. There are three main clinical syndromes: 1) pain (with tumor infiltration of nerve endings), 2) pathological bone fractures (characteristic of osteolytic Mts); 3) hypercalcemia (namely ionized calcium – IC) and high level of alkaline phosphatase (AP). Therefore, for the diagnosis of bone Mts, laboratory and functional examination methods are also used, such as determining

the level of IC and AP of the blood (increased concentrations of which appear earlier than radiological changes) [7, 8].

Despite the improvement of radiological research methods, osteoscintigraphy (OSG) remains the main and most sensitive method for detecting Mts in the skeleton, which allows detecting minimal remodeling in bone structures [9]. But it is quite difficult to determine their nature, because the increase in fixation of the osteotropic radiopharmaceuticals (RPC) occurs in disorders of various etiologies. For differential diagnosis, additional OSG modes are used, which significantly increases the specificity of the method and allows to distinguish between benign and malignant changes [10, 11]. Such opportunities are provided by the following scintigraphic technologies:

- 1) SPECT is used to obtain a three-dimensional image of a questionable area;
- 2) to obtain the exact anatomical localization of a questionable area with hyperfixation of RPC, use a combined study of SPECT with RCT (SPECT/RCT);
- 3) to obtain the exact anatomical localization of a questionable area with hyperfixation of RPC, a combined study of SPECT with RCT (SPECT/RCT) is used [12, 13].

Phosphate compounds labeled with technetium ^{99m}Tc (Tc 99m), such as methylene diphosphonate, pyrophosphate or poltech, are used as RPC [14, 15]. They make it possible to diagnose Mts at the preclinical stage of development. OSG changes in metastatic skeletal disease precede radiological changes by 4-5 months. Up to 50% of cases of

bone Mts in breast cancer are initially detected against the background of relative clinical well-being. Therefore, OSG in this pathology is performed regardless of the complaints and clinical condition of the patients.

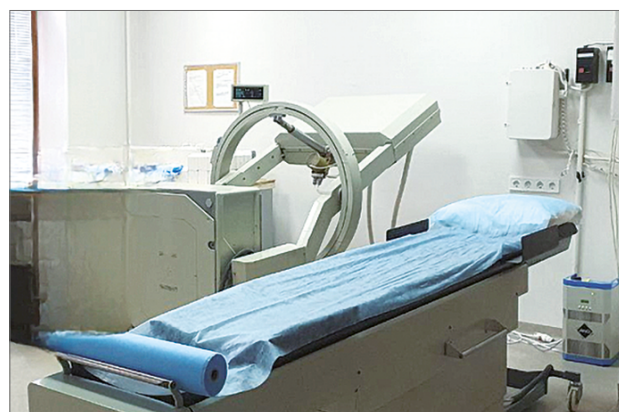
During the SPECT examination, scanning of the entire skeleton is performed in the front and back projections, and polypositional scintigraphy is performed on planar gamma cameras. On the series of slices, the foci of hyperfixation of RPC are clearly visualized according to the localization of Mts. According to the results of our own research, the sensitivity of OSG in the diagnosis of Mts is about 90%, and SPECT is up to 96%. The latter significantly exceeds planar scintigraphy in terms of the volume of diagnostic information, provides three-dimensional visualization of the distribution of RPC and allows diagnosing Mts of smaller sizes, which increases the efficiency of diagnosis [16]. It should be noted that increased accumulation in the bones of the skeleton can be observed in benign, inflammatory, degenerative-dystrophic processes (arthritis, osteomyelitis, spondylitis), places of fractures and after surgical interventions [17]. In the diagnosis of traumatic injuries of the skeleton, OSG is on average 2.5 times more sensitive than traditional X-ray examination. During computer processing of OSG results, the level of RPC accumulation in selected areas of interest is determined as a percentage, which never exceeds the limit of 150% in the absence of metastatic lesions. Therefore, the anamnesis and clinical picture are very important, in doubtful cases it is necessary to perform scintigraphy with tumorotropic RPC (MIBI-Tc99m) or use other hybrid methods of radiation diagnostics (PET/RCT). All this makes it possible to carry out differential diagnosis of malignant and benign processes earlier than with radiological studies, detect Mts in a timely manner and start treatment (with remote radiation therapy, treatment with Sr89-chloride and other osteotropic RPC). In addition, radionuclide research methods allow obtaining images of the entire skeleton, which is very important in patients with suspicion of multiple Mts. Therefore, it is necessary to start the study of patients with radionuclide methods, and in the case of multiple Mts, additional studies may not be conducted [18, 19, 20, 21].

Aim

To investigate the differential diagnostic value of osteoscintigraphy in the detection of Mts in the skeleton in breast cancer.

Materials and methods

OSG to patient D. 67 years was spent in the radionuclide department of the Kyiv City Clinical Hospital No.18, which is located at the Department of Radiology and Radiation Medicine of the O.O. Bogomolets National Medical University. The diagnosis of lobular infiltrative adenocarcinoma was established in 1997, according to TNM – T2, N0, M0. The research was carried out on the SPECT-1 planar gamma camera, which was developed and manufactured by the Institute of Scintillation Materials of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkov) (Pic. 1).



Pic. 1. View of the SPECT-1 gamma camera

The SPECT-1 gamma camera provides radionuclide gamma scintigraphy in planar single- and multi-frame static and dynamic visualization modes. It includes a detector made of a scintillation crystal of sodium iodide (NaI), activated by thallium, a light guide and photoelectronic multipliers, as well as a computer system for processing and saving the results of examinations. When a gamma quantum hits a crystal, it transfers its energy to light photons and a flash occurs, which is registered by a matrix of photoelectron multipliers (PEM).

A chemical compound containing phosphate compounds labeled with technetium 99m (Tc99m) was used as a RPC – Poltech MDP Ts-99m from Polatom (Poland) with an activity of 600 MBq (Pic. 2 a, b). Tc99m itself was obtained



Pic. 2. Generator and sets for conducting OSG

using a generator (Pic. 2 c). The Tc99m isotope has a very short half-life – about 6 hours, so the molybdenum-99 generator (its half-life is 66 hours) is installed directly in the places where technetium is used – in radionuclide departments. Disintegrating, molybdenum forms Tc99m, which is in the form of sodium pertechnetate (NaTcO₄), which is washed out of the column by elution.

On average, the effective dose for OSG is up to 4,0 mSv, and for patients of this category of AD, the annual permissible dose is 100 mSv. The principle of the method consists in the ability of phosphate compounds (monophosphates, diphosphonates, pyrophosphates) labeled with radionuclide Tc99m to be included in mineral metabolism and accumulate in the organic matrix (collagen) and mineral part (hydroxylapatite) of bone tissue. The distribution of radiophosphates is proportional to blood flow and the intensity of calcium metabolism. The diagnosis of pathological changes in bone tissue is based on the visualization of foci of hyperfixation or, more rarely, defects in the accumulation of labeled osteotropic compounds in the skeleton.

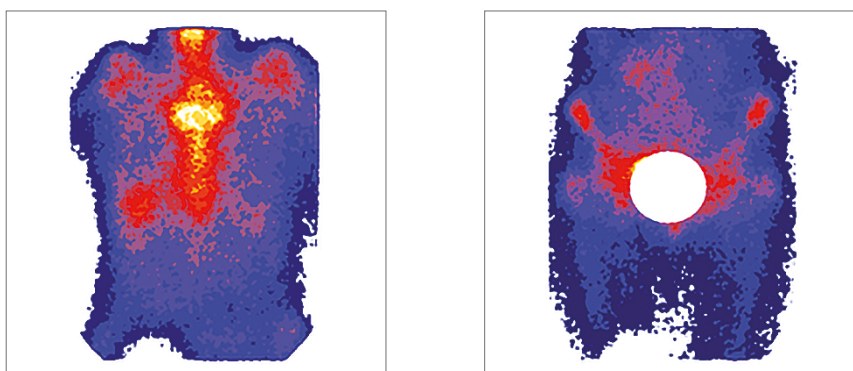
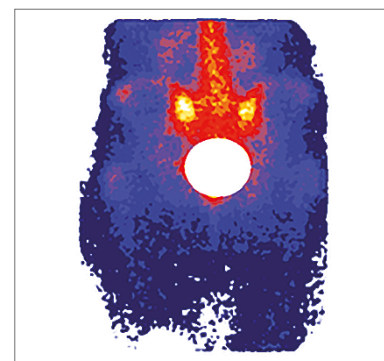
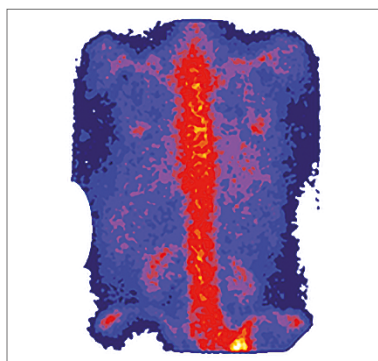
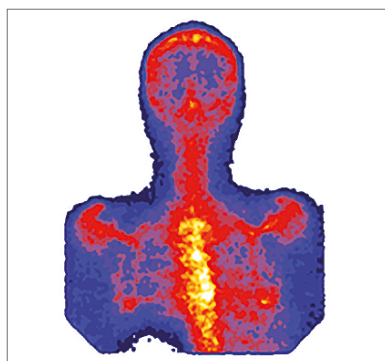
Initially, OSG was performed in Whole Body scanning mode 3 hours after IV injection of RPC according to the research protocol [14]. Registration of diagnostic images on the gamma camera was performed in the front and back projection in the horizontal position of the patient (on her back) for 20-40 minutes. Next, we proceeded to a polypositional examination in the front and back projections (Pic. 3). The main fields of research are: 1) head, shoulder joints,

cervical spine; 2) thoracic and lumbar sections of the spine, ribs, shoulder blades and sternum (depending on the projection); 3) pelvic bones and hip joints.

Recording of information on the gamma camera computer was carried out until reaching 600,000 pulses from each field (Even-Sapir E., 2005). In a normal skeleton, 3 hours after intravenous administration, a physiologically uneven distribution of RPC is noted: its maximum accumulation is recorded in the bones formed by spongy bone tissue (vault and base of the skull, facial skeleton, spine, ribs, corners and edges of the shoulder blades, pelvic bones, epiphyses long tubular bones). While in the diaphyses of



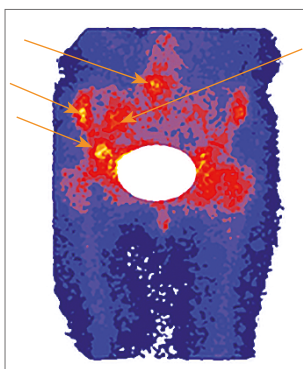
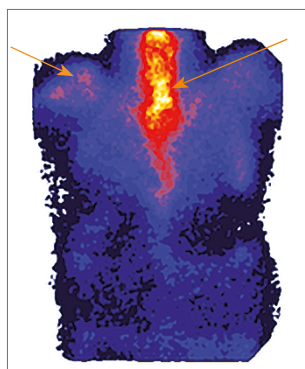
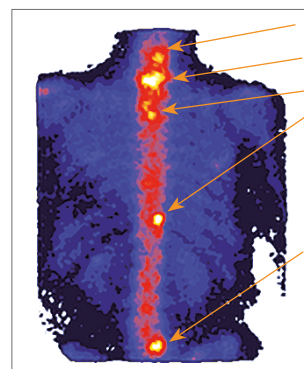
Pic. 3. Polyposition study of patient D. during OSG (field 2 in direct projection)

*a – front projections: fields 2, 3**b – rear projections: fields 1, 2, 3***Pic. 4.** The results of polypositional OSG are normal (data from our own archive)

long tubular bones, the accumulation of RPC is significantly lower. Normally, the kidneys are visualized on osteoscintigrams, as they play a leading role in removing osteotropic RPC from the body. Therefore, before the examination, it is necessary to empty the bladder or shield its area (Pic. 4).

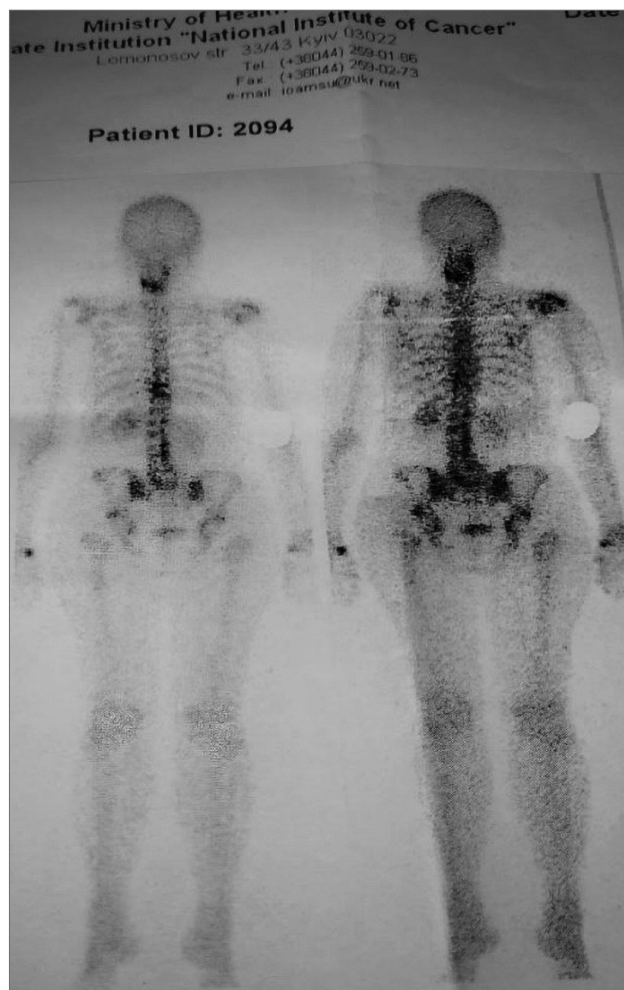
But in addition to the qualitative assessment of OSG results, to confirm the presence of

Mts in the bone, a quantitative analysis is required, which is achieved precisely by computer processing of areas of interest. The drug accumulation level of 150% and above is considered a sign of the presence of Mts. This is primarily characteristic of osteoblastic Mts (Pic. 5), for osteolytic indicators are much lower (with rapidly progressing ones, even «cold» foci can be visualized).

*a – front projections: fields 2, 3. Mts in the right shoulder joint, handle of the sternum, L-4, right hip joint, wing of the right iliac bone, right sacroiliac joint**b – rear projections: fields 1, 2, 3. Multiple Mts in the spine: C 3, 4, 5, Th1, 2, 3, 4, 12; L4; right hip joint, right sacroiliac joint***Pic. 5.** The results of polypositional OSG with multiple Mts in the skeleton (data from our own archive).

Description of a clinical case

Patient D. The 67-year-old has been suffering from breast cancer since 1997, when a left-sided mastectomy was performed. OSH was performed every 3 years as a preventive examination or when pain syndrome occurs in any part of the skeleton. For ten years, no pathological foci of RFD accumulation in the bones were observed. In 2008, endoprosthesis of the shoulder joints was performed (indications are pathological osteoporosis and degenerative-dystrophic changes). At the next OSG in 2010, in the radiology department of the National Cancer Institute, a slight increase in the accumulation of RFP in these joints was detected (119% in the left and 125% in the right), which did not exceed 150%, and there was no conclusion of Mts damage to the skeleton. Other areas of the skeleton were «clean» (Pic. 6).



Pic. 6. Results of planar OSG of patient D. at the National Cancer Institute in 2010

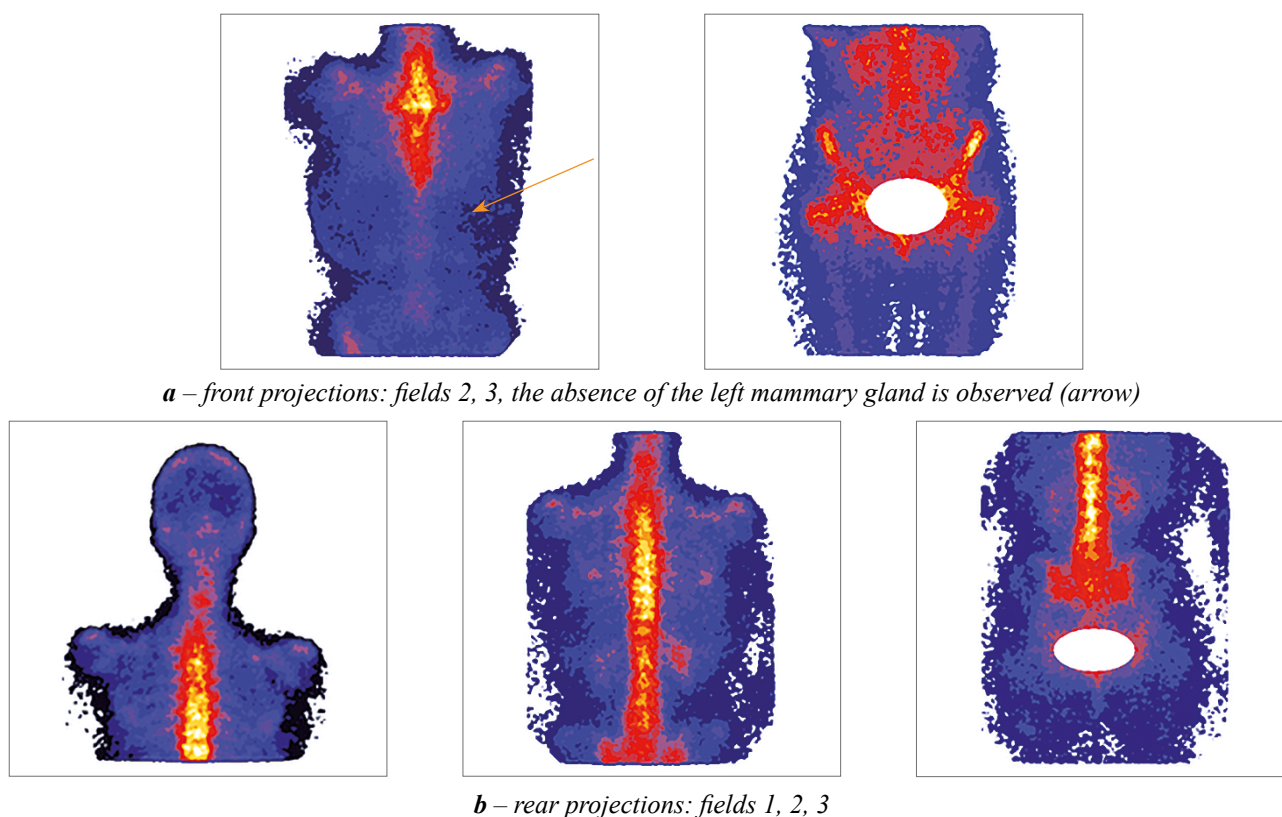
For 12 years, the patient underwent control radionuclide studies at the National Cancer Institute. Changes in the accumulation of RFP in the skeleton were not observed during this time. Already in 2022, by appointment, she underwent OSG in the radionuclide department of the radiological department of the Kyiv City Clinical Hospital No. 18 due to the lack of the drug in the cancer institute (Pic. 7).

As can be seen on the scintiphoto, areas of hyperfixation of RFD in the skeleton were not detected. This pattern was observed until 2024, when in February, hip replacements were performed for the same reason as shoulder replacements. During a scintigraphic examination of the skeleton in August 2024 in the radiology department of the National Cancer Institute, hyperfixation of RPC in the hip joints was already detected (169% and 167%, respectively) (Pic. 8).

Taking into account the diagnosis of the patient, she was given a conclusion – Mts in the hip joints. In other parts of the skeleton (including in the shoulder joints), hyperfixation of the RPC was not detected. Before the study, the patient forgot to inform about the endoprosthesis of hip joints this year. She did not notice a pain syndrome, therefore, in order to calm down, she turned to the radionuclide department of the radiological department of the Kyiv City Clinical Hospital No. 18 for a control OSG in December 2024 (Pic. 9).

According to the results of OSG in patient D. slight hyperfixation of RPC was found in both hip joints (135% and 133%, respectively). But the percentage of phosphate inclusion did not exceed 150% and had a downward trend compared to the data from 08.2024. Other areas of the skeleton were «clean», without hyperfixation of RPC. Therefore, patient D. the conclusion «Osteoscintigraphic signs of the consequences of endoprosthesis of hip joints» was issued. But for additional confirmation of the absence of secondary bone damage, the patient was offered a blood test for the content of AP and IC.

AP (alkaline phosphatase) is an enzyme responsible for the exchange of proteins and fats, as well as the deposition (deposition) of calcium in bones. It is found in many cells of the body, especially in the liver and biliary tract, where it is

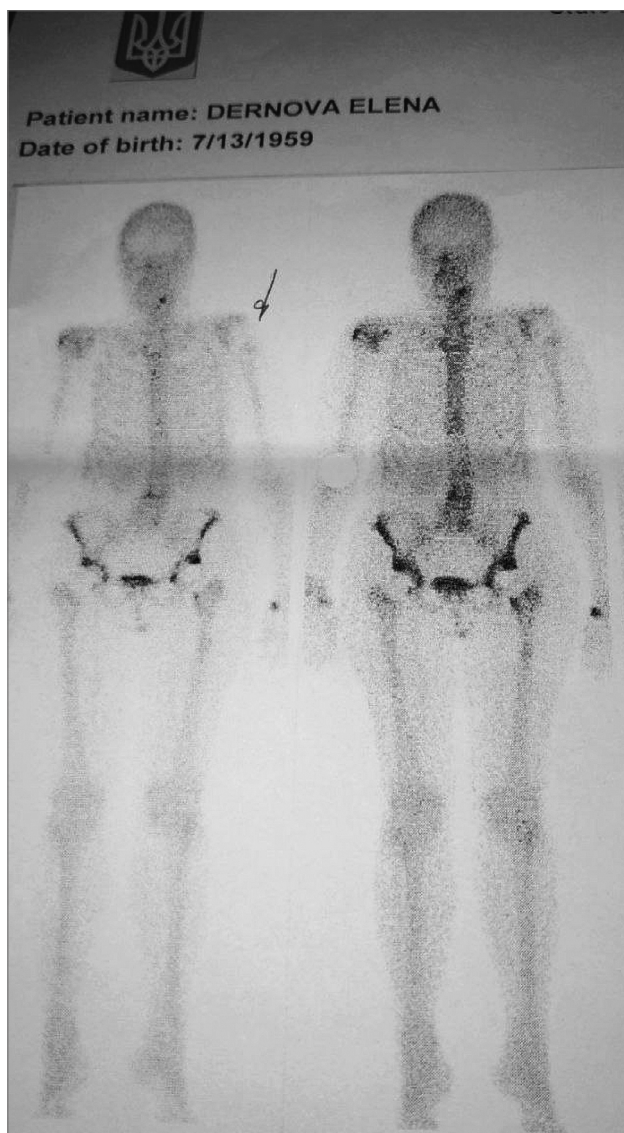


Pic. 7. The results of polypositional OSG of patient D. in the radiological department of the Kyiv City Clinical Hospital No. 18 in 2022

involved in important chemical processes. Also, AP is formed in osteoblast bone cells, where it is responsible for the formation, growth and restoration of bones after damage. When these cells are destroyed, it enters the blood. Normally, a certain part of the cells is renewed, so a certain amount of the enzyme is normally present in the blood. When the cells of the organ are destroyed, for example, with Mts in the bones, liver or with hepatitis, a high level of this enzyme is determined in the blood. The greater the scale of destruction, the higher the indicator. It is determined in blood serum in the form of two main fractions (according to the localization of the enzyme) – liver and bone. Bone isoenzyme LF is synthesized and released by osteoblasts in the process of bone formation [10]. The processes of bone formation and destruction are interrelated, in connection with which the level of bone isoenzyme reflects the activity of osteoblasts due to a high process of bone formation or stimulation of osteoblasts due to excessive destruction of bone tissue. To differentiate the origin of AP in Mts in the bones, it is recommended to determine the activity of

the bone isozyme [6]. Its increase occurs with bone damage and disease with high activity of osteoblasts. The normal value of this enzyme in postmenopausal women, as in patient D., is in the range of 35-141 units/l. In the presence of Mts in bones, these values can increase 10-15 times. Therefore, in this case, it was appropriate to determine this enzyme. In the patient D. the level of AP was 108 U/L, which did not exceed the upper limit of reference values, which indicated the absence of a secondary malignant process in the bones of the skeleton. And the determined concentration of the enzyme most likely indicated the processes of repair and restoration of cells in the postoperative period.

IC (ionized calcium) is the physiologically active part of blood calcium that is not bound to proteins. Its role in the body is responsibility for the transmission of impulses along nerves, muscle contraction, maintenance of normal heart rhythm, regulation of hormone secretion, cell division, blood clotting, normalization of blood pressure, etc. Free calcium is up to 50% of the total and its level is controlled by



Pic. 8. OSG results in the radiology department of the National Cancer Institute in August 2024

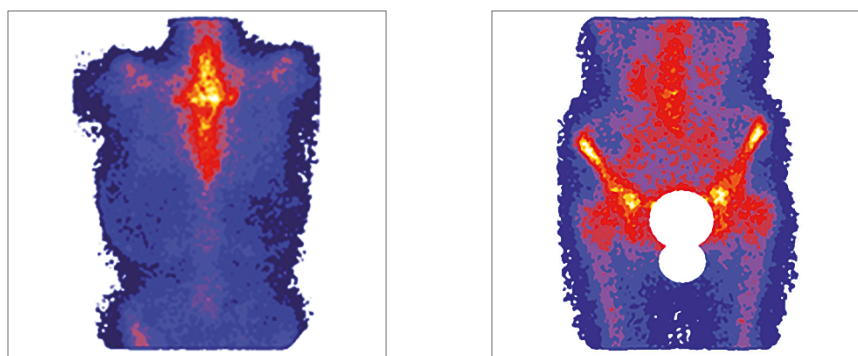
parathyroid hormone, calcitonin, and vitamin D3 (in active form). But calcium also affects the hormonal background. In addition to many pathological processes, its increased level is also observed in oncopathology with metastases in the bones or primary localization of the tumor in the bones. At the same time, hypercalcemia occurs >2.75 mmol/l (up to 90% of cases), with reference values of 1.35-2.55 mmol/l. This is a serious complication of Mts in the bones, which occurs due to the production of large amounts of calcium by osteoclast cells. The level of calcium that enters the blood is several times higher than the kidneys can withstand. This provokes the development of polyuria, and also disrupts

the normal functioning of many organs. IC concentration in patient D. was also within the normal range – 1.9 mmol/l, which indicated the absence of a secondary malignant process in the skeleton.

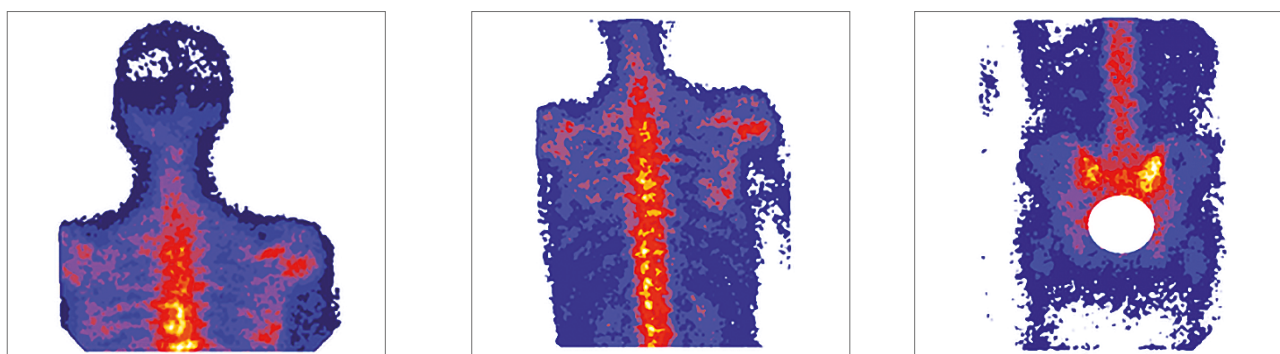
Thus, when performing OSG to detect secondary bone damage by a malignant process, it is always necessary to carefully collect anamnesis, take into account clinical and relevant laboratory data to prevent false conclusions.

Discussion

False-positive interpretation of OSG results for the detection of Mts in the skeleton is primarily related to the primary diagnosis. It is known that breast and prostate cancers, kidney cancer metastasize to bones very early. Therefore, when receiving data of even a small hyperfixation of RPC in any part of the skeleton, they are sometimes interpreted as a secondary lesion. There are appropriate protocols for the management of patients with breast cancer, when, in addition to RCT, a bone scan is prescribed, which is more specific and sensitive, especially for osteoblastic Mts. To make a final verdict in doubtful cases, it is better to use such hybrid studies as SPECT/RCT or PET/RCT. The latest method with fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) is increasingly used for differential diagnosis, control of treatment, and forecasting of remissions in inflammatory processes in the joints. PET/CT visualizes and quantifies metabolic activity as well as protein expression in vivo and provides a comprehensive, whole-body evaluation, potentially revealing inflammation prior to structural changes in inflammatory joint diseases. It is necessary to approach comprehensively. Pay attention to clinical manifestations, the presence (absence) of pain syndrome, as well as some laboratory indicators characteristic of this oncopathology. And only on the basis of all the results of the study – RCT, OSG and clinical and laboratory data, it is necessary to make a conclusion about the metastatic lesion of the skeleton. Each patient is a separate case, a separate life, and it must always be remembered that a false positive verdict can spoil a person's future life. It should be noted that false negative conclusions also have negative consequences. As a result, timely treatment measures are not carried



a – front projections: fields 2, 3. Slight hyperfixation of the RFD in the hip joints



b – rear projections: fields 1, 2, 3

Pic. 9. The results of polypositional ultrasound examination of patient D. in the radiological department of the Kyiv City Clinical Hospital No. 18 in December 2024

out, which contributes to the rapid development of the process, deterioration of the quality of life and its shortening. In our case, thanks to repeated radionuclide examination of the skeleton and additional laboratory blood tests for the content of AP and IC, the diagnosis of metastatic lesions of the skeleton in patient D. was removed.

Conclusions

Thus, OSG is a highly sensitive and objective method for differential diagnosis of skeletal lesions of various genesis.

OSG, due to its specificity, detects metastatic lesions of the skeleton with minimal damage, sometimes without clinical manifestations, which allows timely initiation of appropriate treatment.

It may make sense to carry out OSG before endoprosthesis to detect the degree of inclusion of RFP in the corresponding joints for comparison with the postoperative state.

The method of OSG allows differentiation of inflammatory processes in the joints in the postoperative period with metastatic lesions.

Mandatory consideration of OSG results with anamnesis and clinical and laboratory data can

prevent both false-positive and false-negative conclusions.

It is necessary to include PET/CT studies in the standard management protocols of patients with endoprosthesis.

Financing

This research did not receive external funding.

Conflict of interests

This publication does not cause any conflict between the authors, has not been and will not be the subject of commercial interest or remuneration in any form.

Consent to publication

All authors have read the text of the article and gave consent to its publication.

ORCID ID and authors contribution

[0009-0004-6430-1782](https://orcid.org/0009-0004-6430-1782) (B, C, F) Yevdoshenko Danylo

[0009-0002-0819-0833](https://orcid.org/0009-0002-0819-0833) (B, C, F) Boretska Anastasia

[0000-0001-5435-9105](https://orcid.org/0000-0001-5435-9105) (A, B, C, D, E) Mazur Anastasiya

[0000-0003-1444-6858](https://orcid.org/0000-0003-1444-6858) (A, B, C, D, E, F) Mironova Olena

[0000-0001-9527-4925](#) (B, C, E, F)

Romanenko Hanna

[0009-0001-4627-5101](#) (B, E, F) Makarenko

Anatoly

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

REFERENCE

1. Sami Bannoura, Hasan Nahouli, Aya Noubani, et al. Characteristics of Breast Cancer Metastasizing to Bone in a Mediterranean Population. National Library of Medicine. 2020; Nov 24;12(11): e11679. doi: 10.7759/cureus.11679
2. Kamal Basri Siregar, Muhammad Al Anas. Unveiling bone metastasis: Exploring histological subtypes of breast cancer in Indonesia's tertiary referral hospital. Cancer Treatment and Research Communications. 2023; Volume 37; 100764. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100764>.
3. Lulian Pang, Chen Gan, Jian Xu, et al. Bone Metastasis of Breast Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. J Cancers. 2022; 14(23): 5727. <https://doi.org/10.3390/cancers14235727>
4. Huangchengyu Nie, Yang Yuan, Jianbin Li, et al. Occurrence and distribution of bone metastases in 984 metastatic breast cancer patients. J Focusing on translational research in breast cancer. 2021; Vol 2 (January 31). <https://tbc.amegroups.org/article/view/48371/html>.
5. Manni Wang, Fan Xia, Yuquan Wei, Xiawei Wei. Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis. Bone Research. 2020; Jul 29; 8(1):30. doi: 10.1038/s41413-020-00105-1.
6. Kursabaeva O., Segen N. Bone metastases in oncological diseases: a modern view // Oncology. Hematology. Chemotherapy. -2023. -№4(83). https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2023/Onco_4_2023/Onco_4_2023_str_12_13.pdf
7. Zalyubovska O. Alkaline phosphatase. Pharmaceutical encyclopedia 2nd, revised and additional. K.: «MORION». 2010; 1632 p. – ISBN 978-966-2066-34-0.
8. Ping Huang, Min Lan, Ai-Fen Peng, et al. Serum calcium, alkaline phosphatase and hemoglobin as risk factors for bone metastases in bladder cancer. National Library of Medicine. 2017; Sep 13; 12(9): e0183835. doi: 10.1371/.
9. Gerard J O'Sullivan, Fiona L Carty, Carmel G Cronin. Imaging of bone metastasis: An update. World J Radiol. 2015; Aug 28;7(8):202–211. doi: 10.4329/wjr.v7.i8.202.
10. Ryosuke Miki, Tatsuya Tsuchitani, Yoshiyuki Takahashi, et al. Improving the Accuracy of Bone-Scintigraphy Imaging Analysis Using the Skeletal Count Index: A Study Based on Human Trial Data. Radiation. 2025; 5(1), 5; <https://doi.org/10.3390/radiation5010005>.
11. Bartosz Łukaszewski, Jerzy Nazar, Maciej Goch, et al. Diagnostic methods for detection of bone metastases. National Library of Medicine. Contemp Oncol (Pozn). 2017; Jun 30; 21(2): 98-103. doi: 10.5114/wo.2017.68617.
12. Fornetti, J., Welm, A., Stewart, S. Understanding the bone in cancer metastasis // J. of Bone and Mineral Research. -2018. -V.33. -№ 12. -P. 2099 – 2113. doi: 10.1002/jbmr.3618.
13. Alqahtani MM, Fulton R, Constable C, Willows KP, Kench PL. Diagnostic performance of whole-body SPECT/CT in bone metastasis detection using 99mTc-labelled diphosphate: a systematic review and meta-analysis. Clinical Radiology. 2020; V.75, Issue 12, P.961. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.07.026>.
14. Ashraf A, Silverstone L, Elfeky M, et al. Bone scintigraphy. Radiopaedia. 2024; <https://doi.org/10.5334/rID-8888>.
15. Subramanian G , McAfee JG , Blair RJ , Kallfelz FA , Thomas FD. Technetium-99m-methylene diphosphonate--a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. J Nuclear Medicine. 1975; 16(8):744-755 PMID: 170385.
16. Olivier Rager, René Nkoulou, Nadia Exquis, et al. Whole-Body SPECT/CT versus Planar Bone Scan with Targeted SPECT/CT for Metastatic Workup. National Library of Medicine. Biomed Res Int. 2017; Jul 24; 2017:7039406. doi: 10.1155/2017/7039406.
17. Korol Pavlo. Comparison of kinetics of radiopharmaceutical (99mTc-MDP) in patients with deforming osteoarthritis and rheumatoid arthritis of the hip joints by osteoscintigraphy. ScienceRise: Medical Science. 2017; No3(11). https://journals.urau.ua/sr_med/article/view/97040.
18. Eloteify LM, Abdelhafez YG, Bashank NM, Mostafa HG. Added Value of SPECT/CT to Planar Bone Scan in Evaluation of Suspicious Metastatic Bony Lesions in Breast Cancer. JNucl. Med., 2019; Vol. 18; No. 1; p. 40-51.
19. Rager O, Lee-Felker SA, Tabouret-Viaud C, et al. Accuracy of whole-body HDP SPECT/CT, FDG PET/CT, and their combination for detecting bone metastases in breast cancer: an intra-personal comparison. J Nucl Med Mol Imaging. 2018; 8(3):159-68. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6056244/>.

20. Seret A, Nguyen D, Bernard C. Quantitative capabilities of four state-of-the-art SPECT-CT cameras. EJNMMI. 2022. Res. -№1. -45p. DOI: 10.1186/2191-219X-2-45.

21. Turpin, A., Duterque-Coquillaud, M., Vieillard, M. H. Bone metastasis: current state of play. Translational Oncology. 2020; 13(2):308-320. doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.012.

Випадок помилкових результатів остеосцинтиграфії в пошуках кісткових метастазів після ендопротезування плечових і тазостегнових суглобів

Євдошенко Данило¹, Борецька Анастасія¹, Мазур Анастасія¹, Миронова Олена¹, Романенко Ганна¹, Макаренко Анатолій²

¹ Кафедра радіології та радіаційної медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

² Відділення радіонуклідної діагностики Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня №18» МОЗ України, м. Київ, Україна.

Adress for correspondence:

Myronova Olena

E-mail: myronovarad@gmail.com

+380506418181

Анотація: клінічний випадок демонструє хибність інтерпретації результатів радіонуклідного дослідження опорно-рухової системи без урахування анамнезу та клініко-лабораторних даних. Для пошуку метастазів к кістки в усьому світі використовують остеосцинтиграфію, яка дозволяє діагностувати їх ще на доклінічній стадії розвитку процесу, випереджаючи рентгенологічні на 4-5 місяців. Дуже рано метастазують у кістки рак молочної і передміхурової залоз, а також рак нирки. Більш 50% випадків цих метастазів виявляються при відсутності клінічних проявів, що спонукає регулярно проводити контрольну остеосцинтиграфію незалежно від скарг і клінічного стану хворих. Дослідження проводять на гамма-камерах, а в якості радіоактивного препарату використовують фосфатні сполуки, мічені ізотопом технецію. Через 3 години після його внутрішньовенної ін'єкції активністю 600 МБк в нормі на фоні рівномірного розподілу в кістках відзначається підвищене накопичення в області основи черепа, ребр, кутів лопаток, хребців, кісток тазу, мета-епіфізарних відділах трубчастих кісток. Результати дослідження оцінюються якісно і кількісно. При якісній візуально визначаються гіпервогнуща препарату в окремих ділянках скелету. Але саме кількісний аналіз дозволяє зробити висновок щодо вторинного ураження скелету. Різниця накопичення ізотопу в якій-небудь ділянці скелету в порівнянні з неуразженою ділянкою вище 150% вважається ознакою метастазів. Слід відзначити, що фосфати, мічені радіоактивним технецієм, іноді дають досить високий рівень фіксації в зонах запальних, дегенеративно-дистрофічних або травматичних процесів. Що ми спостерігали і в даному випадку. Пацієнтці з раком молочної залози двічі було проведено ендопротезування суглобів: спочатку плечових, а потім тазостегнових. Причиною були патологічний остеопороз і дегенеративно-дистрофічні зміни. На подальших контрольних остеосцинтиграмах вогнищ підвищеного накопичення радіофармпрепарату в скелеті не було. Але після другого ендопротезування тазостегнових суглобів через півроку була виявлена гіперфіксація препарату в відповідні суглоби, на підставі чого зроблений висновок метастатичного їх ураження. Пацієнтка не вказувала перед дослідженням про проведене недавнє ендопротезування. Больового синдрому не відмічала.

З метою заспокоєння зробила остеосцинтиграфію через 5 місяців. Включення препарату в тазостегнові суглоби значно зменшилося і не перевищувало верхню граничну межу. Відомо, що деякі лабораторні показники, такі як лужна фосфатаза та іонізований кальцій, можуть значно підвищуватися при метастатичному ураженні кісток. У пацієнтки їх вміст був в межах норми. Все це дозволило зняти попереднє заключення щодо вторинного ураження скелету. А підвищене накопичення радіонукліду вважати наслідком післяопераційного втручання. Таким чином, перш ніж виносити вердикт о кісткових метастазах, необхідне ретельне вивчення анамнезу, даних променевого і клініко-лабораторних досліджень.

Ключові слова: метастази, остеосцинтиграфія, плечові суглоби, радіофармпрепарат, рак молочної залози, тазостегнові суглоби, ендопротезування.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 618.146-018.7-022.6-074-039.3

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.19-25](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.19-25)

Received: October 04, 2024

Accepted: January 19, 2025

Approach to P16 and Ki-67 in the Cervical Intraepithelial Neoplasia staging

Kolotusha Valeriia, Khoperiya Viktoriia

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Kolotusha Valeriia

E-mail: kolotusha380@gmail.com

+380990433582

Abstract: cervical cancer is a tumor resulting from infection with high-risk human papillomavirus and develops from precursors within the epithelium, which are now referred to as squamous intraepithelial lesions or cervical intraepithelial neoplasias (SIL/CIN). CIN is categorized into CIN1, CIN2, and CIN3 depending on the degree of epithelial involvement. The treatment of patients with pre-invasive cervical lesions relies on the determined histological classification. The primary objective of this study was to thoroughly assess the relevance of immunohistochemical staining for the biomarkers p16 and Ki67 in the evaluation of cervical squamous intraepithelial lesions (SIL). This research aimed to elucidate the relationship between the levels of expression of these biomarkers and the various stages of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). By analyzing the correlation between p16 and Ki67 expression and the severity of CIN lesions, the study seeks to enhance the understanding of these immunohistochemical markers' diagnostic and prognostic value in clinical practices for managing HPV-related cervical pathology. **Materials and methods.** We analyzed cases of women with suspected cervical neoplasia during cytology investigation. H&E-stained and IHC slides of all biopsy samples were reviewed and classified according to the criteria outlined by the LAST project. All histological samples were processed according to routine procedures. **Results.** We found, that p16 expression is divided into three groups: negative, strong and diffuse block-positive, and focal or patchy positive reaction. In cases histologically classified as CIN1, p16 showed inconsistent positivity with a moderate intensity. The glandular epithelium displayed clear signs of atypia, and p16 revealed inconsistent moderate positivity. Ki-67 was expressed in cells nuclear in the basal and parabasal layers of the squamous epithelium in all CIN stages. The results showed significant p16 and Ki67 expression differences among different groups of CIN. The expression levels of P16 and Ki-67 showed a positive correlation with the severity of cervical lesions and are very helpful for distinguishing CIN1 from CIN2 and CIN3. **Conclusions.** The expression levels indicating a consistent increase in expression that reflects the progression. Utilizing both P16 and Ki-67 can help identify patients at a higher risk for Squamous Cell Carcinoma (SCC). The applications of p16 and Ki-67 have proven to be important supplementary tools in evaluating the actual characteristics of these lesions. The staining results of p16 and Ki-67 across various histological grades of cervical lesions underscore their usefulness in validating histological diagnoses.

Keywords. [Cervix Neoplasms](#); [Immunohistochemistry](#); [Ki-67 Antigen](#); [Cancer of the Uterine Cervix](#); [Squamous Cell](#); p16 Protein.

Introduction

Cervical cancer is the fourth most common cause of cancer-related deaths among women [1]. Current clinical data reveal that the occurrence of cervical cancer among younger women is steadily rising each year. Approximately 99.7% of cervical cancer cases are linked to Human Papilloma Virus (HPV), especially high-risk HPV (HR-HPV) [2]. Today's cervical cancer prevention involves detecting high-risk HPV genotypes and precancerous lesions, followed by management that can include monitoring, repeat screenings, colposcopy, and possible treatment [3]. Like many types of cancer, it begins as a clearly recognizable and manageable pre-malignant state, which is influenced by a significant known factor called persistent high-risk human papillomavirus (hrHPV) infection, allowing for prevention [4].

Cervical squamous intraepithelial lesions (CSIL) indicate a progression from normal cervical tissue to squamous carcinoma (SCC). About 80% of low-grade lesions (LSIL-CIN1) resolve on their own within one to two years. High-grade lesions (HSIL-CIN2-3) require biopsy and removal to prevent progression, while LSIL/CIN1 management focuses on supportive care and monitoring, as 10% to 15% may progress to HSIL or CIN2-3 [5].

According to the LAST Project's 2012 classification, Cervical SIL is divided into low-grade (LSIL) and high-grade (HSIL) squamous intraepithelial lesions. LSIL corresponds to CIN1, indicating a non-carcinogenic HPV infection that often resolves on its own. HSIL, equivalent to CIN2/3, is a precancerous lesion that typically requires surgical intervention to prevent progression to cervical cancer. The standard practice is to treat CIN3 and most CIN2 lesions through macrocyclic or conical resection of the cervical transformation zone. Spontaneous regression occurs in approximately 40–50% of CIN2 and about 30% of CIN3 lesions [5,6]. As a result, removing all high-grade cervical lesions (CIN2/3) might result in overtreatment. Clinically, conditions like cervicitis or CIN1, identified through a colposcopy biopsy, have the potential to advance to cervical cancer quickly without first transitioning through

CIN2 and CIN3 stages. In such cases, cervical cancer could arise during standard follow-up [7]. Creating a detection technique to quickly and accurately distinguish between LSIL and HSIL is essential for effective patient treatment. Immunohistochemistry assesses biochemical changes in tissues, supporting diagnoses and providing insights into disease progression and treatment outcomes [8].

P16, a protein that acts as a tumor suppressor, prevents the activation of CPK and oversees cell cycle and proliferation through the phosphorylation of PRB. The immunohistochemical presence of p16 might reduce PRB activity as part of a negative feedback mechanism [5]. Persistent HPV infection causes overexpression of P16, which is important for cervical cancer screening but may not be sufficient for diagnosis alone. Ki-67, a nuclear antigen indicating cell proliferation, is rarely co-expressed with P16 in normal tissues [3]. The assessment of dual expression is essential for evaluating the risk of cervical cancer, as the occurrence of these markers is mutually exclusive in healthy cervical cells [9].

Aim

We carried out this research to investigate the utility of the immunohistochemical staining for p16INK4a and Ki-67 in the pathological assessment of cervical tissue samples from the cervix uteri and represent the correlation between reaction expressiveness and stages of CIN.

Materials and methods

We analyzed 30 cases from the pathology department of the clinical laboratory and divided them into 3 groups (CIN1, CIN2 and CIN3). The study included women under 50, who cytologically had LSIL (CIN1) and HSIL (CIN2/3) according to the Bethesda system for reporting cervical cytology. Patients had no previous treatment. Tissue samples were collected by colposcopic (punch) biopsy, cone biopsy, and endocervical curettage (ECC). All histological samples were processed according to routine procedures. All slides were investigated by four pathologists. Nuclear staining with P16 was evaluated according to four parameters: intensity, extent, continuity, and location, following the LAST criteria. Lesion extent was classified as diffuse (more than 50% of the epithelium) or focal (less than 50%). Location

was determined by the presence of positive cells in the lower one-third, two-thirds, or full thickness of the epithelium for Ki-67. Lesions were categorized as strong and diffuse block-positive, negative, or focal/patchy positive for p16. Strong and diffuse block-positive lesions met LAST criteria, showing strong immunoreactivity from the basal layers, involving over one-third of the epithelium with continuous involvement. Negative immunostaining was defined by a lack of staining or weak, focal, and/or discontinuous staining. Nuclear staining by Ki-67 was deemed positive.

Results

Each of the three groups into which the cases were divided contained 10 cases of CIN1, CIN2 and CIN3, respectively. The average age for the CIN1 group was 32.7 ± 9.2 years, CIN2- 36.1 ± 6.7 and CIN3- 40.1 ± 6.4 . The women had no history of pregnancy, previous invasive interventions or cancer. CIN1 group: 30%, 50%, and 20% showed strong and diffuse block-positive, focal or patchy positive, and negative expression for p16, respectively. Ki-67 expression in 1/3, 2/3 and 3/3 epithelium thickness were 70%, 20% and 10% positive nuclear reaction, respectively. CIN2 group: 80%, 20%, and 0% showed strong and diffuse block-positive focal, patchy positive, and negative expression for p16, respectively. Ki-67 expression in 1/3, 2/3 and 3/3 epithelium thickness were 50%, 40% and 10% positive nuclear reaction. CIN3 group: 90%, 10%, and 0% showed strong and diffuse block-positive, focal or patchy positive, and negative expression for p16, respectively. Ki-67 expression in 1/3, 2/3 and 3/3 epithelium thickness were 10%, 0% and 90% positive nuclear reaction (Figure 1).

Discussion

Globally, cervical cancer is the fourth most common type of cancer in women, trailing behind breast, colorectal, and lung cancers, with 600,000 new diagnoses and 340,000 fatalities annually [5].

In the current research, 56,6% of HSIL (CIN2/3) cases exhibited positive block p16 expression and 10% focal or patchy p16 expression, while 0% exhibited negative p16 expression. Expression of Ki-67 was observed in 100%, in 30% of HSIL (CIN2/3) cases the

reaction was considered in 1/3 of epithelium, 20% of cases had expression in 2/3 of epithelium thickness and 50% in cases with reaction in 3/3 of thickness. These results were comparable to those of Mehdi, Hajra K. et al, 2023 [2].

The study by Catalán-Castorena, O. et al. (2024) indicates a relationship between neoplasia development and HPV infection in various locations, particularly HPV types that increase the possibility of developing squamous intraepithelial lesions (SIL) [10].

Nicolas Wentzensen et al. cross-sectional study indicates that there is 100% sensitivity for CIN3 in older women with lesions linked to HPV16, which implies that the colposcopic assessment for p16/Ki-67-negative women can be postponed without risk [11]. Rama Kumari et al. found that P16 IHC is 100% sensitive, 85.71% specific and 95.59% accurate and Ki-67 IHC is 96.49% sensitive, 92.31% specific and 95.71% accurate in predicting positive results among cervical lesions. The agreement of P-16 IHC, Ki-67 and histopathological diagnosis is significant ($P\text{-value} < 0.00001$) [12]. According to a study by Maryam Sadat Hosseini, Maryam Talayeh et al. (2023) the specificity and sensitivity of p16 are 100% and 58.73% respectively. The specificity and sensitivity of Ki-67 (Full thickness) are 100% and 60.32% respectively [6].

In clinical settings, p16 immunohistochemical staining helps differentiate between similar cervical lesions (CIN1 or CIN2), but previous research shows interpretation issues in certain cases. This highlights the need for new immune markers or diagnostic methods. Some studies indicate no significant differences in CIN grade distribution ($p = 0.765$), with similar abnormal group percentages across CIN1-3. Patients with diffuse, elevated p16INK4A and Ki67 levels faced a higher recurrence rate ($p = 0.024$) and a greater likelihood of progression to invasive cancer ($p = 0.016$) [15].

This study presents several limitations worth noting. Primarily, the relatively small sample size may undermine the external validity of the findings, potentially limiting their applicability to broader populations. Immunohistochemistry of p16/Ki-67 system is based on the subjective assessment of distribution of IHC staining

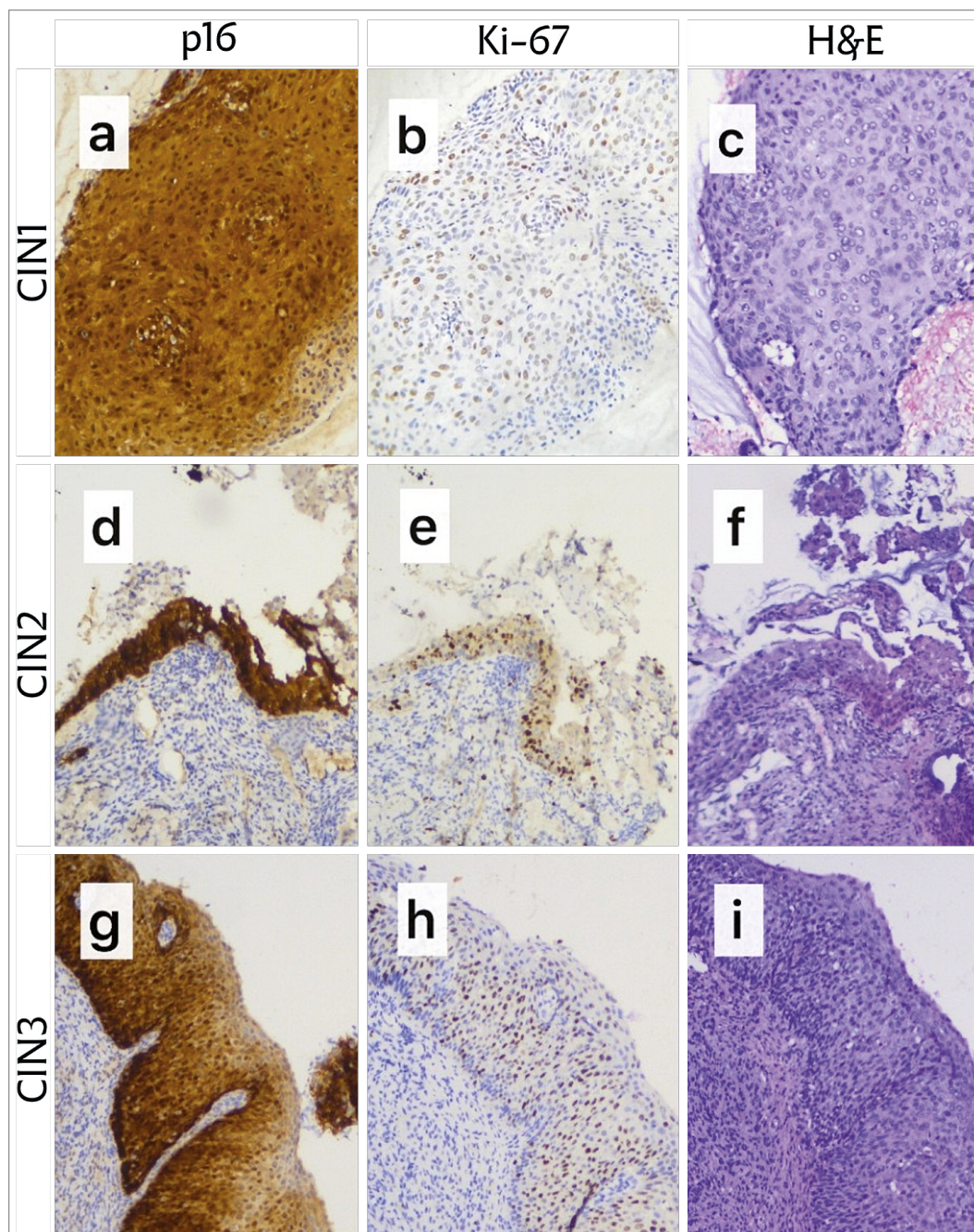


Figure 1. Expression of Ki-67 and p16 proteins in LSIL, HSIL.

(a–c) LSIL/CIN1 lesion: (a) p16 stain; (b) Ki-67 stain; (c) Hematoxylin and eosin (H&E) stain.

(d–f) HSIL/CIN2 lesion: (d) p16 stain; (e) Ki-67 stain;

(f) Hematoxylin and eosin (H&E) stain. (g–i) HSIL/CIN3 lesion: (g) p16 stain; (h) Ki-67 stain;

(i) Hematoxylin and eosin (H&E) stain

in CIN. The results of our study are similar to those of our colleagues with a larger number of patients, but there is no guarantee that the sample was representative. The absence of follow-up cases restricts the capacity to evaluate long-term outcomes. Long-term follow-up of patients could allow for more specific confirmation of

the medical diagnosis, taking into account the further course of the neoplastic process—an example of a case of CIN3 progression to SCC. The cross-sectional design employed means that data collection occurred at a singular time point, thus precluding any longitudinal analysis. Additionally, the investigation was limited to only

two biomarkers, which may constrain the breadth and depth of the findings. Utilizing additional markers could have enhanced the prediction of other cervical cancer parameters.

In the current study, the expression levels of both markers displayed a statistically significant positive correlation from CIN1 to CIN3, indicating a consistent increase in expression that reflects the progression from normal cells to high-grade squamous intraepithelial lesions (CIN2/3), culminating in cancer cells marked by an enhanced expression of the p16 marker (which represents the integration of HPV viral genes with host genes, resulting in immortalized cells), along with a gradual rise in the expression of Ki-67 protein.

Conclusions

In summary, histopathology remains the primary method for diagnosing cervical lesions, but p16 and Ki-67 are valuable supplementary tools that help assess these lesions' characteristics. A positive p16 stain in low-grade dysplastic lesions may suggest a risk of aggressive behavior and progression, while Ki-67 levels indicate the growth dynamics of these lesions. Elevated Ki-67 suggests an active disease process, influencing treatment decisions and follow-up urgency.

Using Ki-67 alongside p16 is crucial for distinguishing dysplastic from non-dysplastic lesions, guiding clinical strategies on monitoring, surgical intervention, or further evaluations. This approach aims to enhance patient outcomes by preventing overtreatment in low-risk cases. Overall, integrating p16 and Ki-67 into clinical protocols refines diagnosis and optimizes patient management, leading to better health outcomes for those with cervical lesions.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Consent to publication

All authors have got consent to publication of this article.

ORCID ID and authors contribution

[0009-0002-4054-8057](https://orcid.org/0009-0002-4054-8057) (A,B,C,D,E,F) Kolutusha Valeriia

[0000-0002-1911-7984](https://orcid.org/0000-0002-1911-7984) (A,B,C,D,E,F) Khope-riya Viktoriia

A – Research concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

REFERENCES

1. Voidăzan ST, Dianzani C, Husariu MA, Geréd B, Turdean SG, Uzun CC, et al. The Role of p16/Ki-67 Immunostaining, hTERT Amplification and Fibronectin in Predicting Cervical Cancer Progression: A Systematic Review. *Biology (Basel)*. 2022 Jun 23;11(7):956. doi: 10.3390/biology11070956.
2. Mehdi HK, Khan S, Siddiqui SA, Maheshwari V, Alam K, Akhtar K. Association of p16, Ki-67, and CD44 expression in high-grade squamous intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the cervix. *J Cancer Res Ther*. 2023;19(Suppl 1):36-41. doi:10.4103/jcrt.jcrt_1234_22.
3. Ouh YT, Kim HY, Yi KW, Lee NW, Kim HJ, Min KJ. Enhancing cervical cancer screening: review of p16/Ki-67 dual staining as a promising triage strategy. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(4):451. doi:10.3390/diagnostics14040451.
4. Okoturo E, Rabi K. Meta-analysis on the Diagnostic Performance of p16/Ki-67 Dual Immunostaining for Cervical Cancer Screening. *Asian Pac J Cancer Biol*. 2023;8(1):91-99. doi:10.31557/apjcb.2023.8.1.91-99.
5. Ayatollahi H, Ghaffarzadegan K, Ghaffarzadegan R, Ghaffarzadegan N. Investigation of the P16 and Ki67 Predictive Effect on the Progression of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1 in Shahid Motahari Hospital of Urmia, Iran. *J Obstet Gynecol Cancer Res*. 2022;7(3):206-10. doi:10.30699/jogcr.7.3.206.
6. Hosseini MS, Talayeh M, Afshar Moghaddam N, Arab M, Farzaneh F, Ashrafganjoei T. Comparison of Ki67 index and P16 expression in different grades of cervical squamous intraepithelial lesions. *Caspian J Intern Med*. 2023;14(1):69-75. doi:10.22088/cjim.14.1.69.
7. Luo H, Lian Y, Tao H, Zhao Y, Wang Z, Zhou J, et al. Relationship between p16/ki67 immunoscores and PAX1/ZNF582 methylation status in precancerous and cancerous cervical lesions in high-risk HPV-positive women. *BMC Cancer*. 2024 Sep 20;24(1):1171. doi: 10.1186/s12885-024-12920-4.
8. Singh P, Garg K, Singh A, Tripathi S. Expression of Ki-67 in premalignant and malignant lesion of cervix in tertiary care hospital in Uttar Pradesh. *Int J Res Med Sci*. 2023;11(5):1575-1581. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20231318.

9. Acosta Bedon A, Delgado-López D, Ochoa-Avilés C, Rivas-Párraga R, Vega Crespo B, Verhoeven V, et al. p16/Ki-67 dual staining as a predictive value for cervical cancer compared to other conventional triage tools: a descriptive literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2024;45(4):1–15. doi: 10.22514/ejgo.2024.062.
10. Sukumar S, Arora A, Singh M, et al. Investigating the role of tumor microenvironment in modulating immune checkpoint inhibitors for cancer therapy. *J Cancer Res Ther.* 2024;20(1):8-15. doi:10.4103/jert.JCRT_239_23.
11. Wentzensen N, Schwartz L, Zuna RE, Smith K, Mathews C, Gold MA, et al. Performance of p16/Ki-67 immunostaining to detect cervical cancer precursors in a colposcopy referral population. *Clin Cancer Res.* 2012 Aug 1;18(15):4154-62. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0270.
12. Kumari R, Joshee R, Repaswal A, Anita, Bhageerath, Chaudhary KS. Role of P16INK4a and Ki-67 immunostaining as specific biomarkers of cervical intraepithelial lesions among cervical biopsy samples: A diagnostic study. *Int J Pharm Clin Res.* 2023;15(6):1335-42.
13. Liu J, Su S, Liu Y. The value of Ki67 for the diagnosis of LSIL and the problems of p16 in the diagnosis of HSIL. *Sci Rep.* 2022;12(1):7613. doi:10.1038/s41598-022-11584-z.
14. Qiu S, Wang Q, Jiang H, Feng L. Immunohistochemistry staining of E6 and p16/Ki-67 can help improve the management of patients with cervical intraepithelial neoplasia after cold knife conization. *Diagn Pathol.* 2024;19(1):97. doi:10.1186/s13000-024-01523-z.
15. Minareci Y, AK N, Bayram A, Tosun ÖA, Murdan R, Onder S, et al. Prognostic Value of p16INK4A and Ki67 Co-expression in Patients with Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Indian J Gynecol Oncol.* 2024;22(2):45. doi: 10.1007/s40944-024-00810-3.

Підхід до визначення P16 та Ki-67 у стадіюванні цервікальної інтраепітеліальної неоплазії

Колотуша Валерія¹, Хоперія Вікторія²

¹ студентка, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

² професор кафедри «Технології медичної діагностики та лікування», доктор медичних наук, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

Address for correspondence:

Kolotusha Valeriia

E-mail: kolotusha380@gmail.com

+380990433582

Анотація: рак шийки матки - це пухлина, що виникає внаслідок інфікування вірусом папіломи людини високого ризику і розвивається з попередників в епітелії, які зараз називають плоскими внутрішньоепітеліальними ураженнями або цервікальними внутрішньоепітеліальними неоплазіями (SIL/CIN). Залежно від ступеня ураження епітелію CIN поділяють на CIN1, CIN2 і CIN3. Лікування пацієнток з преінвазивними ураженнями шийки матки залежить від визначеної гістологічної класифікації. Основною метою цього дослідження була ретельна оцінка релевантності імуногістохімічного забарвлення на біомаркери p16 і Ki67 в оцінці плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень шийки матки (SIL). Метою цього дослідження було з'ясувати взаємозв'язок між рівнями експресії цих біомаркерів та різними стадіями цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН). Аналізуючи кореляцію між експресією p16 і Ki67 та ступенем тяжкості ураження CIN, дослідження спрямоване на поглиблення розуміння діагностичної та прогностичної цінності цих імуногістохімічних маркерів у клінічній практиці при лікуванні патології шийки матки, пов'язаної з ВПЛ. Ми проаналізували випадки жінок з підозрою на цервікальну неоплазію при цитологічному дослідженні. Забарвлені за допомогою H&E та ІГХ мазки всіх біоптатів були переглянуті та класифіковані відповідно до критеріїв,

викладених у проекті LAST. Всі гістологічні зразки були оброблені відповідно до рутинних процедур. Результати показали значні відмінності в експресії P16 і Ki67 між різними групами CIN. Рівні експресії P16 і Ki-67 показали позитивну кореляцію з тяжкістю ураження шийки матки і є дуже корисними для розрізнення CIN1 від CIN2 і CIN3. Отже, рівні експресії вказують на послідовне збільшення експресії, що відображає прогресування. Використання як P16, так і Ki-67 може допомогти виявити пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку плоскоклітинного раку (ПКЛ). Застосування p16 і Ki-67 виявилось важливим додатковим інструментом в оцінці фактичних характеристик цих уражень. Результати фарбування p16 і Ki-67 в різних гістологічних класах уражень шийки матки підкреслюють їх корисність для підтвердження гістологічних діагнозів.

Ключові слова: новоутворення шийки матки, імуногістохімія, антиген Ki-67, білок p16, рак шийки матки, плоскоклітинний тип.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.724-039.38-089.819-073.7:616.716.4-001

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.26-37](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.26-37)

Received: September 09, 2024

Accepted: January 21, 2025

Артроскопічні прояви внутрішніх порушень СНЩС у пацієнтів із травматичними переломами головки нижньої щелепи

Хасапєтов Бенік

Кафедра щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, Київ, Україна; Київська обласна клінічна лікарня, Київ, Україна

Address for correspondence:

Khasapetov Benik

E-mail: benik.hasapetov@gmail.com

+380980819574

Анотація: метою даного дослідження було оцінити характер та вираженість посттравматичних змін скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС) за допомогою артроскопії у пацієнтів з переломами голівки нижньої щелепи (ПГНЩ) у ранньому та пізньому посттравматичному періоді. У дослідження було включено 26 пацієнтів з 36 ПГНЩ типу В і С за Neff et al 2004, зі зміщенням уламків, яким проводили відкриту репозицію, фіксацію фрагментів остеосинтез та через 4,2±1,2 місяці повторне хірургічне втручання з видаленням фіксаторів та ревізією навколишніх м'якотканинних структур. Операції виконували під загальним знеболенням з використанням ретроаурикулярного доступу. Перед пересіченням капсули суглоба в верхній суглобовий простір вводили артроскоп (ендоскоп KARL STORZ 1,9mm, Німеччина) для оцінки м'якотканинних структур: задньої суглобової зв'язки, диску та капсули суглоба, а також хрящової вистілки суглобової ямки та горбика за допомогою стандартної верхньої задньо-латеральної техніки. Інтраопераційна артроскопія, проведена безпосередньо під час репозиції та фіксації уламків виявила внутрішньосуглобові порушення у всіх 26 пацієнтів досліджуваної групи, пов'язані із гострою травмою СНЩС та, меншою мірою, із вихідними дотравматичними змінами морфології елементів суглоба. В ділянці задньої суглобової зв'язки та медіальних відділів капсули спостерігали гіперемію (86.1%) та виразну ін'єкцію судин (58,3%), що свідчили про розвиток синовіту у абсолютній більшості постраждалих. Крім того у всіх пацієнтів відмічався вивих суглобового диску, і його зміщення вперед і медіально разом із малим фрагментом зламаного голівки НЩ. При цьому цілісність диску в усіх спостереженнях була збережена. Гемартроз (кров'яні згустки та крововиливи) у верхньому компартменті суглобової порожнини були наявні в 52,7% випадків. Гіперпластичний синовіт і поліпи синовії спостерігали в 13.04%, наявність поодиноких спайок, фібрил на поверхні сполучно-тканинного хряща та фіброзного випоту/дебрису визначались у 34.78% пацієнтів, переважно старшого віку, що вказували на наявність проблем із СНЩС в минулому. У пацієнтів під час видалення фіксаторів зміни в СНЩС були більшою мірою пов'язані з процесами посттравматичної перебудови суглобу та явищами характерними для дегенеративних процесів. Гіперемія капсули та ін'єкція судин на ділянці ретродискової зв'язки визначались рідше, лише у 16.67% пацієнтів. Натомість ознаки початкових стадій остеоартрозу: фібриновий випіт в порожнині суглоба, фібрили на поверхні сполучнотканинного хряща, адгезії та рубцеві зміни капсули були наявні

в різних поєднаннях та із різною виразністю артроскопічних проявів у всіх 100 % пацієнтів. Явища продуктивного синовііту та поліпи синовії були наявні у 25% пацієнтів. Після проведення остеосинтезу в усіх випадках відзначали репозицію диску, який утримувався в порожнині суглоба через 4 місяці після операції, що підтверджує ефективність хірургічного методу у відновленні нормальних анатомічних співвідношень в СНЩС, та відсутність потреби в додатковій фіксації диску в абсолютній більшості випадків ПГНЩ типу В і С. Артроскопія СНЩС є надійним методом діагностики внутрішньосуглобових порушень при травматичних ПГНЩ і може розглядатися як інструмент лікувального впливу на перебіг патологічних процесів в ранньому і пізньому післяопераційному періоді з метою профілактики їх прогресування та досягнення повної функціональної реабілітації постраждалих.

Ключові слова: артроскопія, нижня щелепа, голівка нижньої щелепи, переломи нижньої щелепи, скронево-нижньощелепний суглоб, порушення скронево-нижньощелепного суглоба.

Вступ

Переломи голівки нижньої щелепи (ПГНЩ) становлять 21–52% усіх переломів цієї кістки та вважаються одним з найскладніших та найбільш контрверсійних типів щелепно-лицевої травми [1]. Лікувальна стратегія при ПГНЩ залишається предметом наукових дебатов: позиції авторів щодо показань, протипоказань, границь застосування, переваг і недоліків консервативних та хірургічних способів лікування та реабілітації постраждалих істотно відрізняються, а в окремих випадках є діаметрально протилежними. Водночас, в дослідженнях останніх років було переконливо доведено, що відкрита репозиція і остеосинтез при внутрішньосуглобових переломах нижньої щелепи забезпечують кращі анатомічні та функціональні результати, зокрема зменшення болю на ділянці СНЩС та збільшення об'єму рухів НЩ, порівняно із пацієнтами, яких лікували консервативно [2-6]. Одним із найбільш поширених методів остеосинтезу, який на сьогоднішній день розглядається в якості «золотого стандарту» лікування ПГНЩ є фіксація уламків щонайменше 2 титановими позиційними гвинтами діаметром 1.7-1.8 мм, через завушний чи передвушний доступ [7]. Численні дослідження, що підтвердили переваги даного підходу, вказують, що виразні порушення функції СНЩС при його застосуванні в найближчому і віддаленому післяопераційному періоді залишаються доволі поширеними і перевищують цей показник у порівнянні з виrostковим відростком майже в 3 рази [2].

В складних, біомеханічно несприятливих випадках їх частота може сягати 25% [8].

Автори пов'язують це із виразним ушкодженням елементів СНЩС, в тому числі диску, капсули і зв'язок при ПГНЩ, а також зміною їх топографо анатомічних співвідношень, як внаслідок травми так і внаслідок проведених хірургічних втручань [1, 9, 10]. При цьому характер руйнування і взаємного зміщення і посттравматичної перебудови кісткових елементів СНЩС при травмі є добре відомим і вивченим у великій кількості наукових і прикладних досліджень, натомість характер ушкодження м'якотканних елементів суглоба є практично не дослідженим. Дослідження останніх років [2, 9, 10] свідчать, що ушкодження м'якотканних структур СНЩС можуть мати не менший, або навіть більший вплив на інтегральні результати лікування ПГНЩ ніж стан кісткових уламків після репозиції [1, 10]. В окремих публікаціях останніх років було продемонстровано, що травма виrostкового відростку може супроводжуватись утворенням кров'яних згустків в порожнині суглобу, вивихом чи фрагментацією диску, розривом чи перерозтягненням капсули і зв'язок, що призводить до утворення рубців і гетеротопічного окостеніння [10-13]. При цьому ефективність і стабільність репозиції диску при співставленні кісткових фрагментів є практично не вивченою.

Для діагностики патологічних змін м'якотканних елементів СНЩС автори часто використовують дані магнітно-резонансної томографії (МРТ). Ця методика добре

себе зарекомендувала в діагностиці дегенеративних змін та внутрішніх порушень СНЩС різного генезу. Найбільш частими ознаками посттравматичних змін СНЩС при ПГНЩ, виявленими за допомогою МРТ були зміщення диску, розрив ретродискової тканини, латеральної капсули та гемартроз [14]. Ще одним високоінформативним методом діагностики внутрішніх порушень СНЩС є артроскопія, яка була вперше запропонована в 1975 році Ohnishi для безпосереднього спостереження за суглобом і його рухами. Перевагою цього методу є те, що при проведенні артроскопії крім безпосередньої візуалізації порожнини СНЩС, можна виконувати певні лікувальні маніпуляції спрямовані на усунення виявлених порушень (лаваж, кобляція, лазеротерапія, внутрішньо-суглобове введення лікувальних засобів, підшивання диску тощо). При аналізі літератури нами було виявлено лише одне дослідження про фактичний ступінь пошкодження м'якотканинних структур СНЩС з використанням прямої артроскопічної візуалізації [1]. Ця робота втім базувалась лише на інтраопераційних спостереженнях і не вивчала зміни СНЩС у віддаленому післяопераційному періоді.

Мета

Оцінити характер та вираженість посттравматичних змін СНЩС за допомогою артроскопії у пацієнтів з ПГНЩ у ранньому та пізньому посттравматичному періоді.

Матеріали і методи

У дослідження були включені пацієнти з ПГНЩ, які лікувались на клінічних базах кафедрі щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій Інституту післядипломної освіти НМУ імені Богомольця в період з 2019 по 2023 рік. Критерії включення були наступні: пацієнти з ПГНЩ типу В і С за Neff et al 2004, зі зміщенням уламків, яким проводили відкриту репозицію та остеосинтез. Критеріями виключення були інтракапсулярні ПГНЩ без зміщення уламків, ПГНЩ типу А, наявність супутніх переломів верхньої щелепи, множинні багатоуламкові переломи НЩ, вогнепальні поранення, вік пацієнтів до 16 років, наявність супутньої соматичної патології в стані декомпенсації,

психічні захворювання, алкоголізм, наркотична залежність, давність травми на момент операції більше 15 днів, недотримання лікарських рекомендацій та відсутність взаємодії з лікарем в післяопераційному періоді, неповне клінічне та/або томографічне документування випадку, відмова пацієнта від участі в дослідженні

Критеріям включення і виключення відповідали 26 пацієнтів (11 жінок, 15 чоловіків, середній вік 32 ± 17 років), що звернулись в лікарню з приводу ПГНЩ за попередньо-визначений період.

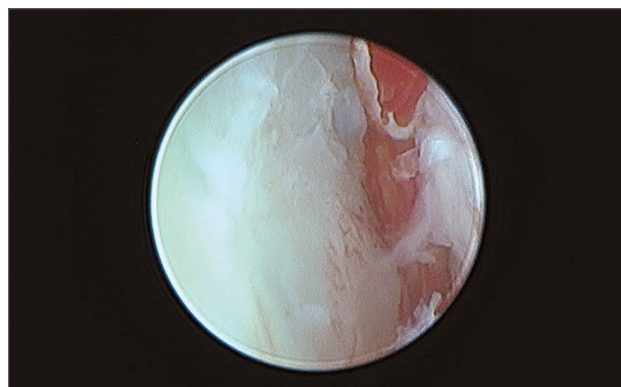
Всіх хворих було обстежено згідно стандартної схеми, що включала збір анамнезу, оцінку загального та локального статусу а також проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ), яка виступала основним методом верифікації діагнозу та визначення подальшої лікувальної тактики. За потреби додатково моделювали пацієнт-специфічні конструкції медичного призначення – навігаційні та репозиційні шаблони, індивідуалізовані фіксатори тощо, які виготовляли за допомогою адитивних та субстракційних CAD/CAM технологій.

Всіх пацієнтів було прооперовано з використанням традиційного заушного доступу за G. Axhausen (1931) [15] та P. Bockenheimer (1920) [16] в модифікації A. Neff та співавт. (2005). Репозицію і фіксацію кісткових фрагментів проводили відповідно до стандартного протоколу за Neff [17]. В післяопераційному періоді пацієнти підлягали клінічному спостереженню. КТ проводили безпосередньо після операції (для визначення точності репозиції та відповідності віртуального плану до отриманого післяопераційного результату) і через 3 місяці після проведення хірургічних втручань (для визначення стабільності отриманого результату, а також визначення оптимальних термінів видалення фіксаторів) (Рис. 1).

Через $4,2 \pm 1,2$ місяці після операції пацієнтам проводили повторне хірургічне втручання з видаленням фіксаторів та ревізією навколишніх м'якотканинних структур по рубцю від попереднього втручання. Перед пересіченням капсули суглоба в верхній суглобовий



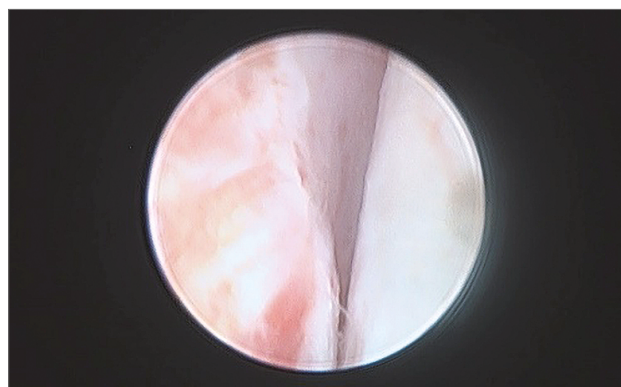
КТ пацієнта Р., з переломом голівки нижньої щелепи тип В (за Neff, 2004) після травми



Дані інтаропераційної артроскопії: наявність кров'яного згустку в порожнині суглобу, ін'єкція судин в ретродисковому просторі, волокна фібрину з ознаками проліферативного запалення



КТ пацієнта Р., з переломом голівки нижньої щелепи тип В (за Neff, 2004) 3 місяці після операції



Артроскопія пацієнта Р., з переломом голівки нижньої щелепи через 3 місяці після операції під час зняття фіксаторів. Відмічається гіперемія в ділянці задньої суглобової зв'язки

Рисунок 1. Дані рентгенологічної та артроскопічної картини пацієнта з ПГНЩ тип В за А. Neff 2004 одразу після травми та через 3 місяці після проведеного втручання

простір вводили артроскоп (ендоскоп KARL STORZ 1,9mm, Німеччина) для оцінки м'якотканинних структур: задньої суглобової зв'язки, диску та капсули суглоба, а також хрящової вистілки суглобової ямки та горбика. Гострий троакар з канюлею діаметром 1,6 мм вводили у верхню суглобову щілину за допомогою стандартної верхньої задньо-латеральної техніки [18, 19]. Потрапивши всередину суглоба, гострий троакар було видалено та вставлено тупий обтуратор для відділення м'яких тканин у СНЩС. Потім голку 21G вставляли на 5 мм медіально та 5 мм каудально від точки проколу робочої канюлі, щоб сформувати шлях відтоку та забезпечити виконання стан-

дартного артроцентезу під діагностичною візуалізацією. Далі обтуратор видаляли та вводили в порожнину суглобу ендоскоп KARL STORZ 1,9 mm. Артроскопічне дослідження верхнього відділу починали з заднього полюсу з візуалізації задньої суглобової зв'язки та задньої стінки порожнини суглоба. Далі ковзаючи вниз проводиться оцінка диску та після нього передньої суглобової зв'язки. З використанням цієї методики патологія СНЩС може бути детально задокументована.

Матеріали дослідження були обговорені і схвалені комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті

імені О.О. Богомольця (Протокол №153 від 29.11.2021).

Достовірність відмінностей у концентраціях оцінювали за допомогою критерію McNamara, а ймовірності менше 0,05 вважали значущими.

Результати

У 26 хворих, що увійшли до клінічної групи було діагностовано 36 ПГНЦ. В 14 пацієнтів діагностовано односторонні переломи та в 12-ти випадках двосторонні, в 10 випадках травма голівки нижньої щелепи поєднувались з переломами тіла нижньої щелепи. Етіологія травми була наступна: падіння – 24 випадки (63.16%), ДТП 9 випадків (23.68%), міжособистісне насилля – 5 випадків (13.16%).

За даними МСКТ серед всіх ПГНЦ тип В було виявлено у 18 випадках, тип С у 18 випадках. Строк від моменту травми до проведення операції в середньому склав $8,3 \pm 3,1$ день, Інтраопераційна артроскопія, проведена безпосередньо під час репозиції та фіксації уламків виявила внутрішньосуглобові порушення у всіх 26 пацієнтів досліджуваної групи, пов'язані із гострою травмою СНЩС та, меншою мірою, із вихідними дотравматичними змінами морфології елементів суглоба (табл.1). В ділянці задньої суглобової зв'язки та медіальних відділів капсули спостерігали гіперемію (86.1,% 31 суглоб) та виразну ін'єкцію судин (58,3% (21 суглоб) випадків), що свідчили про розвиток синовіту у абсолютної більшості постраждалих. Крім того у всіх пацієнтів відмічався вивих суглобового диску, і його зміщення вперед і медіально разом із малим фрагментом зламаної голівки НЩ. При цьому цілісність диску в усіх спостереженнях була збережена. Гемартроз (кров'яні згустки та крововиливи) у верхньому компартменті суглобової порожнини були наявні в 52,7% випадків (19 суглобів) (Рис. 2).

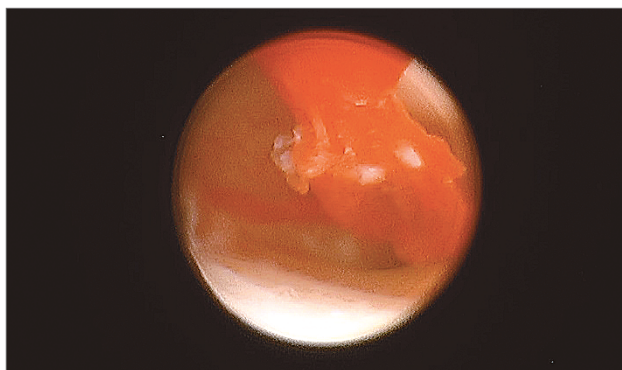
Гіперпластичний синовіт і поліпи синовії спостерігали в 13.04% (5 суглобів), наявність поодиноких спайок, фібрил на поверхні сполучно-тканинного хряща та фіброзного випоту/дебрісу визначались у 34.78% (12 суглобів) пацієнтів, переважно старшого віку, що вказували на наявність проблем із СНЩС в минулому. Отже посттравматичні зміни в цих

випадках накладались на ознаки дегенеративних змін пов'язаних з патологією СНЩС, наявною до травми, що суттєво ускладнювало інтерпретацію артроскопічної картини.

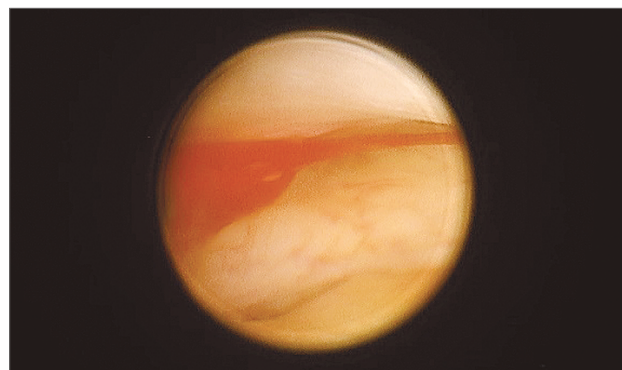
У пацієнтів під час видалення фіксаторів зміни в СНЩС були більшою мірою пов'язані з процесами посттравматичної перебудови суглобу та явищами характерними для дегенеративних процесів. Гіперемія капсули та ін'єкція судин на ділянці ретродискової зв'язки визначались рідше, лише у 16.67% пацієнтів. Натомість ознаки початкових стадій остеоартрозу: фібриновий випіт в порожнині суглоба, фібрили на поверхні сполучнотканинного хряща, адгезії та рубцеві зміни капсули були наявні в різних поєднаннях та із різною виразністю артроскопічних проявів у всіх 100 % пацієнтів. Явища продуктивного синовіту та поліпи синовії були наявні у 25% пацієнтів (Рис. 3). Після проведення остеосинтезу в усіх випадках відзначали репозицію диску, який утримувався в порожнині суглоба через 4 місяці після операції, на ділянках розривів капсули і зв'язок відбувався інтенсивний процес рубцювання.

Обговорення

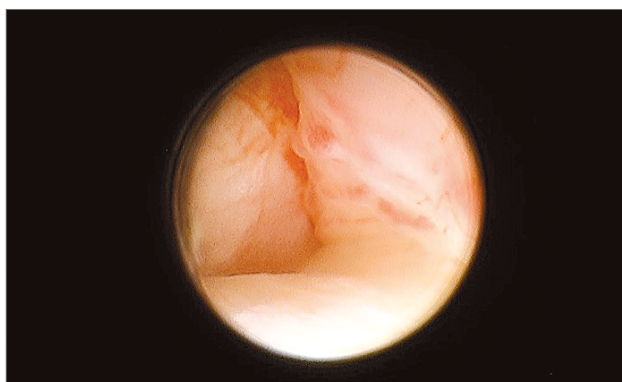
Діагностика ступеня ураження м'яких тканин СНЩС при ПГНЦ є важливою передумовою для успішного лікування та прогнозування віддалених функціональних результатів реабілітації хворих цієї категорії. Раніше для оцінки пошкодження м'яких тканин СНЩС при переломах використовували виключно МРТ [2, 10, 20], яка вважається надійним, не інвазивним діагностичним інструментом для об'єктивної візуалізації суглобу. За даними авторів МРТ дозволяє виявити такі ушкодження м'яких тканин СНЩС, як зміщення диску, розрив латеральної капсули, ураження ретродискової тканини, руйнування хряща та внутрішньосуглобовий випіт [20–23]. Однак, накопичений досвід співставлення результатів МРТ із інтраопераційними знахідками засвідчив високу частоту діагностичних помилок та невірної інтерпретації зображень переважно в бік гіпердіагностики (низька специфічність), а також значний вплив суб'єктивних чинників в трактовці тих чи інших симптомів, що робить методику до-



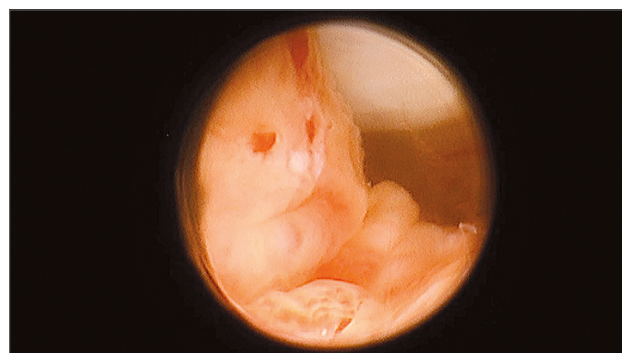
Масивний кров'яний згусток в порожнині СНЩС



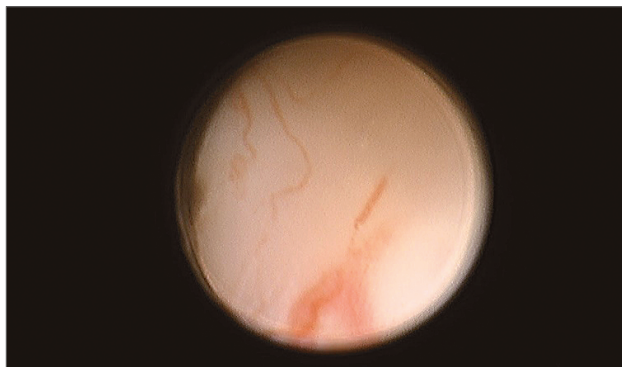
Ін'єкція судин в ділянці медіальної капсули СНЩС, кров'яний згусток



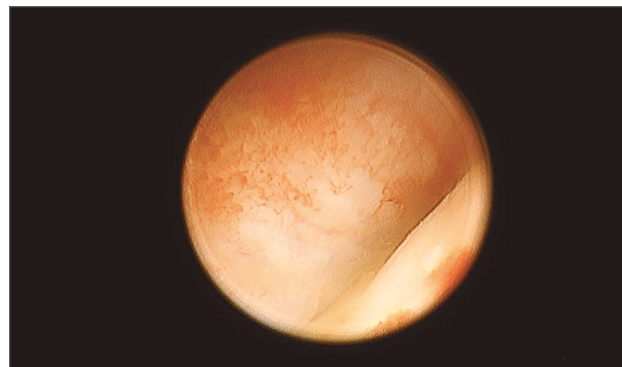
Гіперемія ретродискового простору



Гематома, гіперемія ретродискового простору, з перерозтягненням задньої суглобової зв'язки



Ін'єкція судин та гіперемія в ділянці диску СНЩС

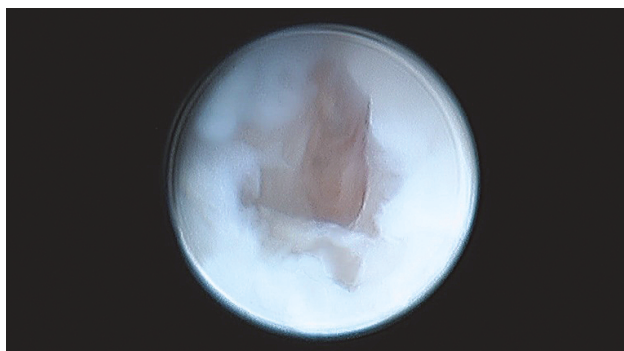


Виразена гіперемія та ін'єкція судин в ділянці задньої суглобової зв'язки

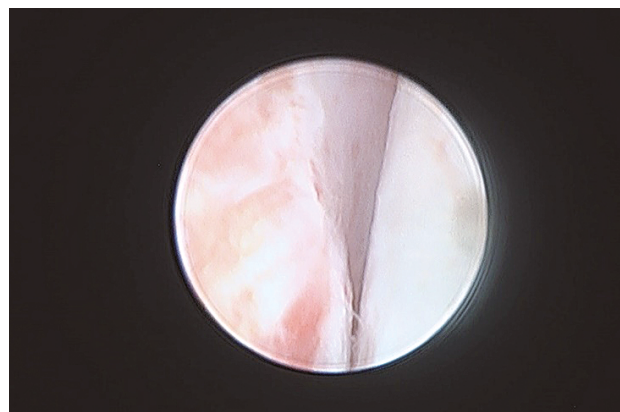
Рисунок 2. Артроскопічна картина структур СНЩС у пацієнтів з переломами голівки нижньої щелепи одразу після травми

волі оператор-залежною [24]. Важкі форми гемартроза, розриви диску і задньої зв'язки при ПГНЩ описані в деяких дослідженнях на основі МРТ [21, 23, 25, 26, 27] не знайшли підтвердження в роботах оснований на застосуванні артроскопії, а також інтраопераційних даних отриманих при відкритій хірургії СНЩС з приводу його травматичних ушкоджень. Іншим сучасним методом, що дозволяє

проводити пряме дослідження візуалізацію та безпосередню оцінку внутрішньосуглобових структур при патології, а також дозволяє здійснювати прямий лікувальний вплив на уражені ділянки є артроскопія [2, 11, 13]. Вперше артроскопічні зміни СНЩС при гострій травмі були досліджені в 1990, Goss and Bosanquet [28]. Автори припускали, що характер травматичних ушкоджень суглобо-



Виразне проліферативне запалення з великою кількістю фібринового випоту в порожнину суглобу



Гіперемія в ділянці задньої суглобової зв'язки

Рисунок 3. Дані артроскопії у пацієнтів з ПГНЦ у відділеному післяопераційному періоді

Таблиця 1. Результати артроскопій СНЩС: внутрішньосуглобові порушення у пацієнтів із травматичними переломами голівки нижньої щелепи

	Гіперемія задньої суглобової зв'язки	Ін'єкція судин в ділянці задньої зв'язки диску СНЩС	Продуктивний синовіт/ поліпи синовії	Вивих диску	Фібриновий випіт і утворення фібрил в порожнині суглоба
При проведенні репозиції та остеосинтезу	31 (86,1%)	21 (58,3%)	5 (13,4%)*	36 (100%)	12 (34,78%)
Через 4 місяці після проведення остеосинтезу	6 (16,67%)	6 (16,67%)	9 (25%)*	0	36 (100%)

*-відмінності достовірні з $p < 0.05$

вих структур значною мірою визначає ризик функціональних розладів у віддаленому післяопераційному періоді. Втім дане дослідження концентрувалось лише на пацієнтах з переломами виросткових відростків і не дозволило висловитись про ПГНЦ.

Нам відома лише одна публікація, що вивчала артроскопічні зміни СНЩС після травматичних ПГНЦ [1]. За даними авторів найбільш поширеними посттравматичними змінами елементів суглобу були гіперемія та посилення судинного малюнку в ділянці задньої суглобової зв'язки, що зустрічалось у 100% пацієнтів. Це значною мірою збігається із результатами наших досліджень, що у більшості хворих виявили наявність ознак гострого травматичного артриту/синовіту (гіперемія, ін'єкція судин, фібринозний випіт), гемартрозу та дислокації диску. Ці ознаки мали різну виразність залежно від важ-

кості травми і преморбідного стану СНЩС та розглядались нами, як чинники, що можуть сприяти хронізації внутрішніх порушень та розвитку ускладнень в післяопераційному періоді.

В нашій роботі в усіх хворих відзначались вивих диску і його дислокація, що співпадала зі зміщенням малого фрагменту, на відміну від даних Neff&Kolk 2015 [2], який виявив вивих диску лише в 85%. Це пояснюється тим, що в роботі Neff&Kolk 2015 [2] крім переломів типу В і С, розглядались також переломи типу А за Neff et al., 2004, що в нашому дослідженні підпадали під критерії виключення і в значній частині випадків лікувались консервативно. Саме при такому типі перелому зміщення диску із його природного положення може не відбуватися.

Дослідження на великій серії пацієнтів Kolk & Neff, 2015 [2] демонструють, що 80%

пацієнтів з ПГНЩ мали вивих диску СНЩС, що в усіх випадках вправлявся у фізіологічне положення під час репозиції кісткових фрагментів. Це повністю підтверджується нашими даними та результатами артроскопій. Крім того, артроскопія, проведена у віддаленому післяопераційному періоді підтвердила утримання диску в порожнині суглоба протягом наступних 4 місяців, що підтверджує ефективність хірургічного методу у відновленні нормальних анатомічних співвідношень в СНЩС, та відсутність потреби в додатковій фіксації диску в абсолютній більшості випадків ПГНЩ типу В і С. Зміщений диск потенційно може створювати ризики розвитку посттравматичного анкілозу [26, 27, 29] натомість, явища гемартрозу (що зустрічався в 57,2% пацієнтів) та гострого синовіту (гіперемія, ін'єкція судин) є потенційно зворотніми і не несуть значної загрози анкілозування в умовах ранньої мобілізації та застосування механотерапії. Важливим питанням, що раніше ніколи не досліджувалось за допомогою методу артроскопії є віддалені результати хірургічних втручань у пацієнтів з ПГНЩ, з точки розвитку внутрішніх порушень та змін м'якотканинних елементів суглобів. Ці зміни детерміновані не лише наслідками травми але й особливостями проведення хірургічних втручань, їх травматичністю, впливом чужорідних тіл – елементів фіксації та режимів реабілітації в посттравматичному періоді. Наявні віддалені результати за даними МРТ [2] є контроверсійними, важкими для інтерпретації, а нерідко неповними як у пацієнтів з ПГНЩ, яким було проведено відкриту репозицію і остеосинтез, так і в групах без хірургічного лікування [24]. Відмінною особливістю проведеного нами дослідження було проведення артроскопії в строк 4 місяці після хірургічного втручання, що дозволяло оцінити віддалені зміни в СНЩС після проведення хірургічних втручань. За нашими даними подібне дослідження проводиться в перше. Отримані дані свідчать про прояви гострого синовіту у більшості пацієнтів зменшуються, натомість стають більш вираженими дистрофічні зміни, що відповідають початковим стадіям остеоартрозу, зустрічаються у всіх прооперованих хворих, збільшується частота

виявлення ознак хронічного продуктивного синовіту і поліпів синовій.

Проведені нами дослідження засвідчили доцільність проведення ревізії суглобу і видалення фіксаторів у віддаленому післяопераційному періоді для профілактики остеоартрозу та внутрішніх розладів в СНЩС. З цієї точки зору, артроскопія СНЩС виявилась не лише надійним методом діагностики внутрішньосуглобових порушень при травматичних ПГНЩ, а може розглядатися як інструмент лікувального впливу на перебіг патологічних процесів в ранньому і пізньому післяопераційному періоді з метою профілактики їх прогресування та досягнення повної функціональної реабілітації постраждалих. Водночас припущення [1], що артроскопія і лаваж верхнього компартменту СНЩС при проведенні остеосинтезу можуть виступати ефективним засобом профілактики внутрішньосуглобових порушень у віддаленому післятравматичному періоді не знайшли повного підтвердження в нашій роботі. Повторна ревізія, промивання суглоба, ліквідація спайок і патологічного внутрішньосуглобового вмісту у віддаленому післяопераційному періоді на нашу думку є важливим елементом ефективної функціональної реабілітації хворих.

Дане дослідження має низку обмежень серед яких відносно невелика кількість пацієнтів, що не дозволяла охопити все різноманіття типів ПГНЩ, відсутність даних про артроскопічні зміни в нижньому компартменті суглоба, більш схильному до утворення спайок і адгезій диску. Крім того, необхідні подальші дослідження стану хворих у більш віддалені строки із співставленням клінічних та артроскопічних даних, а також порівняння артроскопічної картини із даними МРТ для формування оптимальних лікувально-діагностичних стратегій [2, 12, 13]

Висновки

При травматичних ПГНЩ зі зміщенням уламків в СНЩС розвивається комплекс внутрішніх порушень, що полягає в формуванні гемартрозу (52,7%), розвитку гострого синовіту із гіперемією (86,1%) та ін'єкцією судин капсули та ретродискових тканин (58,3%), а також передній вивих диску (100%) з пере-

розтягненням та розривами задньої зв'язки суглобового диску. Посттравматичні зміни в суглобі накладаються на існуючі внутрішні порушення, які взаємно обтяжують один одного і погіршують прогноз щодо повного функціонального відновлення.

Через 4 місяці після проведення відкритої репозиції та остеосинтезу ПГНЦ прояви гострого синовіту зменшуються, натомість стають більш вираженими дистрофічні зміни, що відповідають початковим стадіям остеоартрозу, зустрічаються у всіх прооперованих хворих і включають фібриновий випіт в порожнині суглоба, фібрили на поверхні сполучнотканинного хряща, адгезії та рубцеві зміни капсули, що були наявні в різних поєднаннях та із різною виразністю артроскопічних проявів у всіх 100 % пацієнтів. Явища продуктивного синовіту та поліпи синовії були наявні у 25% пацієнтів. При цьому, в дослідженій серії були відсутні макроскопічні ознаки руйнування покривного хряща, експозиції кісткових структур та адгезії диску у верхньому компартменті, що свідчить про потенційну можливість зворотного розвитку патологічних процесів при застосуванні відповідних лікувальних стратегій.

При ПГНЦ зі зміщенням уламків в ході їх відкритої репозиції в усіх випадках досягалось повернення диску в природне положення і його утримання в порожнині суглоба

протягом наступних 4 місяців, що підтверджує ефективність хірургічного методу у відновленні нормальних анатомічних співвідношень в СНЩС, та відсутність потреби в додатковій фіксації диску в абсолютній більшості випадків ПГНЦ типу В і С.

Артроскопія СНЩС є надійним методом діагностики внутрішньосуглобових порушень при травматичних ПГНЦ і може розглядатися як інструмент лікувального впливу на перебіг патологічних процесів в ранньому і пізньому післяопераційному періоді з метою профілактики їх прогресування та досягнення повної функціональної реабілітації постраждалих.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0002-0088-1963](https://orcid.org/0009-0002-0088-1963)(A, B, C, D, E, F)

Khasapetov Benik

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

ЛІТЕРАТУРА

1. Hirjak D, Galis B, Beno M, Machon V, Mercuri LG, Neff A. Intraoperative arthroscopy of the TMJ during surgical management of condylar head fractures: A preliminary report. J Craniomaxillofac Surg. 2018 Dec;46(12):1989-1995. doi: 10.1016/j.jcms.2017.05.032. Epub 2017 Jun 6. PMID: 30361154.
2. Kolk A, Neff A. Long-term results of ORIF of condylar head fractures of the mandible: A prospective 5-year follow-up study of small-fragment positional-screw osteosynthesis (SFPSO). J Craniomaxillofac Surg. 2015 May;43(4):452-61. doi: 10.1016/j.jcms.2015.02.004. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25773375.
3. Abdel-Galil K, Loukota R. Fractures of the mandibular condyle: evidence base and current concepts of management. Br J Oral Maxillofac Surg. 2010 Oct;48(7):520-6. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.10.010. Epub 2009 Nov 8. PMID: 19900741.
4. Neff A. Open reduction and internal fixation in temporomandibular joint traumatology: current concepts and future perspectives. Stomatological Dis 2019 Sci, 3(1), 1-14. doi:10.20517/2573-0002.2018.27
5. Al-Moraissi EA, Ellis E 3rd. Surgical treatment of adult mandibular condylar fractures provides better outcomes than closed treatment: a systematic review and meta-analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2015 Mar;73(3):482-93. doi: 10.1016/j.joms.2014.09.027. Epub 2014 Oct 12. PMID: 25577459.
6. Kolk A, Scheunemann LM, Grill F, Stimmer H, Wolff KD, Neff A. Prognostic factors for long-term results after condylar head fractures: A comparative study of non-surgical treatment versus open reduction and osteosynthesis.

J Craniomaxillofac Surg. 2020 Dec;48(12):1138-1145. doi: 10.1016/j.jcms.2020.10.001. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33218743.

7. Neff A, Mühlberger G, Karoglan M, Kolk A, Mittelmeier W, Scheruhn D, Horch HH, Kock S, Schieferstein H. Stabilität der Osteosynthese bei Gelenkwalzenfrakturen in Klinik und biomechanischer Simulation [Stability of osteosyntheses for condylar head fractures in the clinic and biomechanical simulation]. Mund Kiefer Gesichtschir. 2004 Mar;8(2):63-74. German. doi: 10.1007/s10006-004-0529-9. Epub 2004 Feb 6. Erratum in: Mund Kiefer Gesichtschir. 2004 Jul;8(4):264. PMID: 15045529.

8. Pavlychuk T, Chernogorskyi D, Chepurnyi Y, Neff A, Kopchak A. Application of CAD/CAM technology for surgical treatment of condylar head fractures: A preliminary study. J Oral Biol Craniofac Res. 2020 Oct-Dec;10(4):608-614. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.08.018. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32963953; PMCID: PMC7490563.

9. Chen M, Yang C, He D, Zhang S, Jiang B. Soft tissue reduction during open treatment of intracapsular condylar fracture of the temporomandibular joint: our institution's experience. J Oral Maxillofac Surg. 2010 Sep;68(9):2189-95. doi: 10.1016/j.joms.2009.09.063. Epub 2010 Jun 23. PMID: 20576338.

10. He D, Yang C, Chen M, Yang X, Li L. Effects of soft tissue injury to the temporomandibular joint: report of 8 cases. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013 Jan;51(1):58-62. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.02.005. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22465223.

11. Miyamoto H, Kurita K, Ogi N, Ishimaru J, Goss AN. The effect of an intra-articular bone fragment in the genesis of temporomandibular joint ankylosis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2000 Aug;29(4):290-5. PMID: 11030402.

12. Mercuri LG. Osteoarthritis, osteoarthrosis, and idiopathic condylar resorption. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2008 May;20(2):169-83, v-vi. doi: 10.1016/j.coms.2007.12.007. PMID: 18343323.

13. Movahed R, Mercuri LG. Management of temporomandibular joint ankylosis. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2015 Feb;27(1):27-35. doi: 10.1016/j.coms.2014.09.003. PMID: 25483442.

14. Gerhard S, Ennemoser T, Rudisch A, Emshoff R. Condylar injury: magnetic resonance imaging findings of temporomandibular joint soft-tissue changes. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007 Mar;36(3):214-8. doi: 10.1016/j.ijom.2006.09.013. Epub 2007 Jan 16. PMID: 17223310. 15. Axhausen G. Die operative freilegung des kiefergelenks. 1931 Chirurg, 3, 713-719.

16. Bockenheimer, P. Eine neue Methode zur Freilegung der Kiefergelenke ohne sichtbare Narben und ohne Verletzung des Nervus facialis. 1920 Zentralbl Chir, 47, 1560-79.

17. Neff A, Mühlberger G, Karoglan M, Kolk A, Mittelmeier W, Scheruhn D, Horch HH, Kock S, Schieferstein H. Stabilität der Osteosynthese bei Gelenkwalzenfrakturen in Klinik und biomechanischer Simulation [Stability of osteosyntheses for condylar head fractures in the clinic and biomechanical simulation]. Mund Kiefer Gesichtschir. 2004 Mar;8(2):63-74. German. doi: 10.1007/s10006-004-0529-9. Epub 2004 Feb 6. Erratum in: Mund Kiefer Gesichtschir. 2004 Jul;8(4):264. PMID: 15045529.

18. Onishi M. [Arthroscopy of the temporomandibular joint (author's transl)]. Kokubyo Gakkai Zasshi. 1975 Jun;42(2):207-13. Japanese. PMID: 1058272.

19. Sanders B. Arthroscopic surgery of the temporomandibular joint: treatment of internal derangement with persistent closed lock. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1986 Oct;62(4):361-72. doi: 10.1016/0030-4220(86)90282-3. PMID: 3464910.

20. Neff A, Chossegros C, Blanc JL, Champsaur P, Cheynet F, Devauchelle B, Eckelt U, Ferri J, Gabrielli MF, Guyot L, Koppel DA, Meyer C, Müller B, Peltomäki T, Spallaccia F, Varoquaux A, Wilk A, Pitak-Arnop P; International Bone Research Association. Position paper from the IBRA Symposium on Surgery of the Head--the 2nd International Symposium for Condylar Fracture Osteosynthesis, Marseille, France 2012. J Craniomaxillofac Surg. 2014 Oct;42(7):1234-49. doi: 10.1016/j.jcms.2014.03.005. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24831849.

21. Kirk WS Jr. Lateral impingements of the temporomandibular joint: a classification system and MRI imaging characteristics. Int J Oral Maxillofac Surg. 2013 Feb;42(2):223-8. doi: 10.1016/j.ijom.2012.10.023. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23218512.

22. Choi BH. Magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint after functional treatment of bilateral condylar fractures in adults. Int J Oral Maxillofac Surg. 1997 Oct;26(5):344-7. doi: 10.1016/s0901-5027(97)80794-1. PMID: 9327284.

23. Gerhard S, Ennemoser T, Rudisch A, Emshoff R. Condylar injury: magnetic resonance imaging findings of temporomandibular joint soft-tissue changes. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007 Mar;36(3):214-8. doi: 10.1016/j.ijom.2006.09.013. Epub 2007 Jan 16. PMID: 17223310.

24. González LV, López JP, Díaz-Báez D, Gómez-Delgado A. Correlation between MRI-diagnosed joint effusion and demographic, clinical, imaging, and arthroscopic findings of the temporomandibular joint. J Craniomaxillofac Surg. 2021 Dec;49(12):1169-1174. doi: 10.1016/j.jcms.2021.06.019. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34246539.

25. Tripathi R, Sharma N, Dwivedi AN, Kumar S. Severity of Soft Tissue Injury Within the Temporomandibular Joint Following Condylar Fracture as Seen on Magnetic Resonance Imaging and Its Impact on Outcome of Functional Management. J Oral Maxillofac Surg. 2015 Dec;73(12):2379.e1-7. doi: 10.1016/j.joms.2015.09.003. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26428614.

26. Yang X, Yao Z, He D, Cai Y, Dong M, Yang C. Does Soft Tissue Injury Affect Intracapsular Condylar Fracture Healing? J Oral Maxillofac Surg. 2015 Nov;73(11):2169-80. doi: 10.1016/j.joms.2015.05.030. Epub 2015 May 29. PMID: 26079691.

27. Zheng J, Zhang S, Yang C, Abdelrehem A, He D, Chiu H. Assessment of magnetic resonance images of displacement of the disc of the temporomandibular joint in different types of condylar fracture. Br J Oral Maxillofac Surg. 2016 Jan;54(1):74-9. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.10.005. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26628200.

28. Goss AN, Bosanquet AG. The arthroscopic appearance of acute temporomandibular joint trauma. J Oral Maxillofac Surg. 1990 Aug;48(8):780-3; discussion 784. doi: 10.1016/0278-2391(90)90330-5. PMID: 2374053.

29. Zhang Y, He DM. Clinical investigation of early post-traumatic temporomandibular joint ankylosis and the role of repositioning discs in treatment. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006 Dec;35(12):1096-101. doi: 10.1016/j.ijom.2006.09.003. Epub 2006 Nov 7. PMID: 17092690.

Arthroscopic Manifestations of Internal Temporomandibular Joint Disorders in Patients with Traumatic Fractures of the Mandibular Condylar Head

Khasapetov Benik

Kyiv Regional Clinical Hospital No.1, Kyiv, Ukraine; Department of Maxillofacial Surgery and Modern Dental Technologies of the Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Khasapetov Benik

E-mail: benik.hasapetov@gmail.com

+380980819574

Abstract: the aim of this study was to evaluate the nature and severity of post-traumatic changes in the temporomandibular joints (TMJ) using arthroscopy in patients with Π (MCHF) during the early and late post-traumatic periods. The study included 26 patients with 36 MCHF fractures of types B and C (according to Neff et al., 2004) with displaced fragments, who underwent open reduction, fragment fixation via osteosynthesis, and a secondary surgical intervention 4.2 ± 1.2 months later for the removal of fixators and revision of surrounding soft tissue structures. The surgeries were performed under general anesthesia using a retroauricular approach. Prior to capsule incision, an arthroscope (KARL STORZ 1.9 mm, Germany) was inserted into the upper joint compartment to assess soft tissue structures such as the posterior joint ligament, disc, and joint capsule, as well as the cartilaginous lining of the articular fossa and eminence, using the standard posterior superior-lateral technique. Intraoperative arthroscopy performed during fragment reduction and fixation revealed intra-articular abnormalities in all 26 patients, primarily related to acute TMJ trauma and, to a lesser extent, to pre-existing morphological changes of the joint elements. In the area of the posterior joint ligament and medial portions of the capsule, hyperemia (86.1%) and pronounced vascular injection (58.3%) were observed, indicating the development of synovitis in the majority of patients. Furthermore, all patients had disc displacement, with anterior and medial dislocation, accompanied by a small fragment of the fractured mandibular head. The integrity of the disc was preserved in all cases. Hemarthrosis (blood clots and hemorrhages) in the upper compartment of the joint cavity was present in 52.7% of cases. Hyperplastic synovitis and synovial polyps were observed in 13.04%, while isolated adhesions, fibrils on the surface of connective tissue cartilage, and fibrous

exudate/debris were identified in 34.78% of patients, primarily in older individuals, indicating previous TMJ issues. In patients during fixator removal, TMJ changes were more related to post-traumatic remodeling processes and phenomena typical of degenerative processes. Hyperemia of the capsule and vascular injection in the retrodiscal ligament area were observed less frequently, in only 16.67% of patients. In contrast, signs of early osteoarthritis, such as fibrinous effusion in the joint cavity, fibrils on the surface of fibrocartilage, adhesions, and scarring of the capsule, were present in various combinations and degrees of expression in 100% of patients. Productive synovitis and synovial polyps were observed in 25% of patients. After osteosynthesis, disc repositioning was achieved in all cases, and the disc remained in the joint cavity 4 months post-surgery, confirming the effectiveness of the surgical method in restoring normal anatomical relationships in the TMJ, and eliminating the need for additional disc fixation in the majority of MCHF fractures of types B and C. TMJ arthroscopy is a reliable method for diagnosing intra-articular disorders in traumatic MCHF and can be considered a therapeutic tool for managing pathological processes in both the early and late postoperative periods, with the goal of preventing their progression and achieving full functional rehabilitation of the affected patients.

Keywords: [Arthroscopy](#), [Mandible](#), [Mandibular Condyle](#), [Mandibular fractures](#), [Temporomandibular joint](#), [Temporomandibular Joint Disorders](#)



Copyright: © 2024 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access
article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.98:578.834COVID19-036.8-07-085.371
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.38-46](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.38-46)

Received: October 22, 2024

Accepted: January 20, 2025

Clinical and laboratory features of COVID-19 in the vaccinated patients and the patients after previous illness

Riaba Olga, Golubovska Olga

Infectious Diseases Department, O.O. Bogomolets National Medical University Bogomolets
National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Olga Riaba

E-mail: riabaola@gmail.com

Abstract: *patients with COVID-19 can have a wide range of clinical manifestations: from generalized intoxication and respiratory symptoms to complaints from other organs and systems. The severity of the disease primarily depends on the age of the patients, the presence of comorbidities, and the susceptibility of the body to a particular variant of the SARS-CoV-2 virus. Vaccination and pre-infection provide a period of immune protection against reinfection. However, it has been reported that patients who have been vaccinated or have had COVID-19 can get sick in the same way as non-immune individuals. The aim of our study was to analyze and compare clinical and laboratory features of the course of coronavirus disease 2019 among hospitalized vaccinated patients who contracted COVID-19 for the first time and hospitalized unvaccinated patients who had previously contracted COVID-19, which was confirmed by laboratory tests. The study included 220 hospitalized patients who were divided into two groups: vaccinated patients who had no history of confirmed COVID-19 (n=129) and unvaccinated patients who had previously contracted COVID-19 (n=91). Results: unvaccinated patients who had history of confirmed COVID-19 had a more pronounced clinical picture of the disease; absolute lymphopenia was significantly more common in patients with severe and critical course in both study groups ($p=0,0001$); mean C-reactive protein values were statistically significantly different between patients of both groups with moderate, severe and critical course of COVID-19, and were the highest ones in patients with critical course who died ($p=0,0001$).*

Keywords: [COVID-19](#); [C-Reactive Protein](#); [Diagnosis](#); [Disease Progression](#); [Lymphopenia](#); [Pneumonia](#); [Respiratory Insufficiency](#).

Introduction

Coronavirus disease 2019 is an acute respiratory illness caused by the novel highly contagious coronavirus SARS-CoV-2, which was first detected in late 2019 in the Chinese city of Wuhan. The COVID-19 outbreak in China reached an epidemic peak in February 2020. According to China's National Health Commission, the total number of cases continued to rise sharply in early February, averaging

more than 3,000 newly confirmed cases per day. To combat COVID-19, China introduced unprecedentedly strict health measures. However, despite this, the virus quickly spread to other countries, and on March 11, 2020, the WHO officially characterized the global COVID-19 outbreak as a pandemic [1,2].

After three years of fighting the pandemic, on May 4, 2023, the World Health Organization finally announced that COVID-19 is no longer a

«global health emergency of international concern» [3].

The study of the clinical course of coronavirus disease 2019 remains one of the leading scientific interests of scientists around the world. Thus, according to the accumulated data of numerous studies, it is known that the spectrum of clinical manifestations of infection caused by the SARS-CoV-2 virus can vary from asymptomatic to life-threatening complications of COVID-19 and death. The severity of the disease depends on gender, age, comorbidities, virus variant, and the dose of the pathogen that entered the body [4-6].

The incubation period is usually about 5 days (1 to 14 days). The most common clinical symptoms are fever, dry cough, headache, and fatigue [7-9]. Patients with coronavirus disease 2019 may also experience complaints of sore throat, impaired sense of smell or taste, chest pain, sputum production, shortness of breath, or less common symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea, and gastrointestinal complications, making it difficult to make a definitive diagnosis [10-13].

In the vast majority of patients, coronavirus disease 2019 is mild, without the development of clinically significant pneumonia and respiratory insufficiency. Severe disease is associated mainly with the following risk factors: obesity, cardiovascular disease, diabetes mellitus, COPD, malignant tumors, chronic renal failure [14].

The laboratory findings most consistent with COVID-19 are lymphopenia, elevated C-reactive protein (CRP) levels, and an increased erythrocyte sedimentation rate. Procalcitonin can usually be elevated due to bacterial co-infection. Patients with severe COVID-19 may have high levels of cytokines and chemokines in blood, such as interleukin (IL)-7, IL-8, IL-9, IL-10 [1,4,6].

Vaccination and prior infection result in a humoral and cellular immune response. Unvaccinated individuals with a previous infection may have the same level of protection as fully vaccinated individuals without a previous infection [15]. However, with the emergence of new strains of SARS-CoV-2, reinfection after COVID-19 or breakthrough infection in fully vaccinated patients is increasingly reported [16,17].

In summary, it can be noted that for a better understanding of coronavirus disease 2019, there is a need to study the clinical and laboratory features of this disease in patients after primary infection compared to vaccinated patients.

Aim

The aim to analyze and compare clinical and laboratory features of the course of coronavirus disease 2019 among hospitalized vaccinated patients who contracted COVID-19 for the first time and hospitalized unvaccinated patients who had previously contracted COVID-19, which was confirmed by laboratory tests.

Materials and methods

220 case histories of patients with coronavirus disease 2019 who were hospitalized in the Infectious Diseases Department and the Intensive Care Unit for Infectious Diseases at Kyiv City Clinical Hospital No. 9 between December 2021 and January 2023 were included in our study. The diagnosis of COVID-19 was confirmed in the laboratory by PCR or a rapid test for the qualitative determination of viral antigen in all patients. Two study groups were identified: hospitalized vaccinated patients without a history of COVID-19 (group I), and hospitalized unvaccinated patients who had previously had COVID-19, which was confirmed by laboratory tests (group II). Vaccination status and previous COVID-19 disease were checked through the eHealth electronic healthcare system. The hospitalized vaccinated patients had coronavirus disease 2019 for the first time (no laboratory-confirmed case of the disease was previously recorded).

Criteria for severe disease were determined in accordance with the protocol «PROVIDING MEDICAL CARE FOR THE TREATMENT OF CORONAVIRAL DISEASE (COVID-19)» (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 762 of April 02, 2020 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of May 17, 2023)). Patients were divided into three groups according to their severity: moderate, severe, and critical. All patients in critical condition died.

The collected data included age, gender, symptoms of the disease (fever, cough, catarrhal manifestations), respiratory insufficiency, X-ray

picture, general, biochemical blood counts, and coagulation.

Depersonalized patient data were used in the processing of medical histories. Statistical analysis was performed using the licensed statistical package Stata 12.1. Descriptive statistics for qualitative parameters are presented through the distribution in absolute values and percentages. For quantitative features, the characteristic of compliance with the normal distribution of data was determined by the Shapiro-Wilk test. According to the results, the median [IQR], arithmetic mean and standard deviation were determined. Comparison of subgroups for qualitative traits was performed by Pearson's Chi-square and Fisher's exact test with the number of observations in subgroups up to 5. Analysis of variance (ANOVA) was used to compare quantitative parameters. The difference between the study groups is considered statistically significant at a significance level of $p < 0,05$.

Results

Group I consisted of 129 people with an average age of $66,7 \pm 13,7$ years, including 74 (57,4%) women with an average age of $63,5 \pm 14,2$ years and 55 (42,6%) men with an average age of $63,3 \pm 13,5$ years. Group II consisted of 91 people with an average age of $67,6 \pm 14,3$ years, including 49 (53,8%) women with an average

age of $68,9 \pm 15,1$ years and 42 (46,2%) men with an average age of $59,9 \pm 14,7$ years. Tables 1 and 2 show the age statistics in different severity of the COVID-19 in both groups. The difference in the age composition among vaccinated patients (group I) depending on the severity was not statistically significant ($p = 0,121$). The difference in age composition among unvaccinated patients after the disease (group II), depending on the severity, is statistically significant ($p = 0,0007$).

Tables 3 and 4 show the sex distribution in both study groups depending on the severity of the disease. The groups do not differ in terms of gender composition and distribution depending on the severity of the disease ($p = 0,092$ for group I and $0,906$ for group II, respectively).

The main clinical symptoms observed in patients of both groups included fever, dry cough, and catarrhal manifestations (sore throat, runny nose, nasal congestion).

The respiratory insufficiency was determined by a combination of clinical signs (presence of dyspnea, respiratory rate, level of saturation due to pulse oximetry). Patients with moderate severity of the disease in both groups had no respiratory insufficiency, while severe and critical patients in both groups had respiratory insufficiency.

Instrumental diagnostics for the detection of pneumonia included X-ray and/or CT of the chest organs. It should be noted that the sensitivity of

Table 1. Age statistics analysis: vaccinated patients without prior history of COVID-19 (n=129)

COVID-19 severity	N	Age (year)					
		Me (25-75%)	M	SD	Min	Max	95% ДІ
Moderate	101	67 (50-75)	61,9	17,0	18	88	58,5-65,3
Severe	18	69 (58-78)	67,4	11,9	42	85	61,5-73,4
Critical	10	77 (61-79)	71,1	11,6	48	84	62,7-79,4
P		0,121 (ANOVA)					

Table 2. Age statistics analysis: unvaccinated patients who had previously had COVID-19 (n=91)

COVID-19 severity	N	Age (year)					
		Me (25-75%)	M	SD	Min	Max	95% ДІ
Moderate	50	61,5 (45-74)	59,3	17,5	20	88	54,2-64,2
Severe	22	72,5 (55-81)	67,7	15,9	40	92	60,7-74,8
Critical	19	82 (71-84)	75,8	10,9	49	86	70,9-80,7
P		0,0007 (ANOVA)					

Table 3. Analysis of sex distribution: vaccinated patients without prior history of COVID-19 (n=129)

COVID-19 severity	N	Women abs, (%)	Men abs, (%)	P (X ²)
Moderate	101	63 (62,4%)	38 (37,6%)	0,092
Severe	18	7 (38,9%)	11 (61,1%)	
Critical	10	4 (40,0%)	6 (60,0%)	
All	129	74 (57,4%)	55 (42,6%)	

Table 4. Analysis of sex distribution: unvaccinated patients who had previously had COVID-19 (n=91)

COVID-19 severity	N	Women abs. (%)	Men abs. (%)	P (X ²)
Moderate	50	26 (52,0%)	24 (48,0%)	0,906
Severe	22	12 (54,6%)	10 (45,4%)	
Critical	19	11 (57,9%)	8 (42,1%)	
All	91	49 (53,9%)	42 (46,1%)	

radiography did not allow detecting pneumonia in some cases. Patients who recovered were discharged without radiographic evidence of pneumonia or with residual effects.

All laboratory methods of examination were evaluated over time. Clinical and laboratory features of the course of coronavirus disease 2019 for both study groups according to the severity of the disease are presented in Tables 5 and 6.

The analysis revealed that in the group of vaccinated patients, pneumonia was diagnosed in 107 (83,0%), and among unvaccinated patients who contracted COVID-19 again, in 77 (84,6%). All patients with severe and critical illness had pneumonia and respiratory failure ($p=0,018$ and $p=0,0001$, respectively).

In both study groups, fever was observed in all patients of varying severity without a significant difference between the groups ($p=0,999$ for group I and $p=0,998$ for group II). While such clinical signs as cough and catarrhal manifestations did not differ statistically in patients of group I of moderate, severe and critical course ($p=0,163$, $p=0,347$, respectively), in group II the presence of these symptoms was significantly more common in patients with severe disease ($p=0,001$ and $p=0,0001$, respectively).

Among the main differences in the changes in the complete blood count, it can be noted that in unvaccinated patients with a repeated case of

COVID-19 who had a moderate degree of severity, lymphocytosis was more often recorded in the complete blood count ($p=0,037$), in contrast to vaccinated patients, in whom lymphocytosis was observed without a significant difference between the groups in terms of severity of the disease ($p=1,00$). In both groups, absolute lymphopenia was significantly more common in patients with severe disease ($p=0,0001$). The increase in ESR in vaccinated patients was statistically significantly different between patients with moderate, severe and critical disease ($p=0,002$), but did not differ in patients with previous COVID-19 ($p=0,388$). Average CRP values increased with increasing severity of COVID-19 in both study groups. Thus, for patients of group I with moderate severity, the CRP value ranged from $23,7\pm 40,2$, for severe – $59,2\pm 55,3$, for critical – $106\pm 111,4$ (difference between groups is statistically significant, $p=0,0001$). For patients of group II with moderate severity, CRP values ranged from $16,0\pm 24,9$, for patients with severe course – $41,7\pm 32,0$, and for patients with critical course – $124,1\pm 84,4$ ($p=0,0001$). Changes in blood chemistry and coagulogram were significantly more frequent in patients of both groups with severe and critical course of the disease.

Discussion

In most cases, coronavirus disease 2019 manifests with generalized intoxication and

Table 5. Clinical and laboratory features of COVID-19 in hospitalized vaccinated patients (n=129)

Name of indicators	ALL n=129	Moderate severity n=101	Severe condition n=18	Critical condition n=10	P (F)
Presence of pneumonia abs, (%)	107 (83,0%)	79 (78,2%)	18 (100%)	10 (100%)	0,018
Presence of respiratory insufficiency abs, (%)	28 (23,1%)	0 (0%)	18 (100%)	10 (100%)	0,0001
Presence of fever abs, (%)	129 (100%)	101 (100%)	18 (100%)	10 (100%)	0,999
Presence of cough abs, (%)	81 (62,8%)	60 (59,4%)	12 (66,7%)	9 (90,0%)	0,163
Presence of catarrhal manifestations abs, (%)	60 (46,5%)	48 (47,5%)	6 (33,3%)	6 (60,0%)	0,347
Normal general blood test abs, (%)	25 (19,4%)	24 (23,8%)	1 (5,6%)	0 (0%)	0,064
Leukocytosis abs, (%)	20 (15,5%)	12 (11,9%)	6 (33,3%)	2 (20,0%)	0,055
Lymphocytosis abs, (%)	5 (3,9%)	5 (5,0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,00
Absolute lymphopenia abs, (%)	59 (45,7%)	34 (33,7%)	15 (83,3%)	10 (100%)	0,0001
Increased ESR abs, (%)	87 (67,4%)	63 (62,4%)	18 (100%)	6 (60,0%)	0,002
CRP (average)	35,1±55,8	23,7±40,2	59,2±55,3	106±111,4	0,0001
Increased glucose level abs (%)	40 (31,0%)	22 (21,8%)	10 (55,6%)	8 (80,0%)	0,0001
Increased liver function tests abs, (%)	18 (14,0%)	10 (9,9%)	4 (22,2%)	4 (40,0%)	0,016
Increased levels of renal function tests abs, (%)	5 (3,9%)	0 (0%)	3 (16,7%)	2 (20,0%)	0,0001
Normal coagulogram values abs, (%)	43 (33,3%)	41 (40,6%)	2 (11,1%)	0 (0%)	0,002
Increased prothrombin time abs, (%)	86 (66,7%)	60 (59,4%)	16 (88,9%)	10 (100%)	0,002
Reduced prothrombin index abs, (%)	18 (14,0%)	12 (11,9%)	6 (33,3%)	0 (0%)	0,029

Table 6. Clinical and laboratory features of COVID-19 in hospitalized patients who had previously had COVID-19 (n=91)

Name of indicators	ALL n=91	Moderate severity n=55	Severe condition n=22	Critical condition n=19	P (F)
Presence of pneumonia abs, (%)	77 (84,6%)	36 (72,0%)	22 (100%)	19 (100%)	0,0001
Presence of respiratory insufficiency abs, (%)	41 (45,1%)	0 (0%)	22 (100%)	19 (100%)	0,0001
Presence of fever abs, (%)	90 (98,9%)	49 (98,0%)	22 (100%)	19 (100%)	0,998
Presence of cough abs, (%)	67 (73,6%)	31 (62,0%)	22 (100%)	14 (73,7%)	0,001
Presence of catarrhal manifestations abs, (%)	37 (40,7%)	18 (36,0%)	19 (86,4%)	0 (0%)	0,0001

Table 6. (continued)

Name of indicators	ALL n=91	Moderate severity n=55	Severe condition n=22	Critical condition n=19	P (F)
Normal general blood test abs, (%)	4 (4,4%)	4 (8,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,402
Leukocytosis abs, (%)	28 (30,8%)	9 (18,0%)	8 (36,4%)	11 (57,9%)	0,005
Lymphocytosis abs, (%)	11 (12,1%)	10 (20,0%)	1 (4,6%)	0 (0%)	0,037
Absolute lymphopenia abs, (%)	37 (40,7%)	11 (22,0%)	15 (68,2%)	11 (57,9%)	0,0001
Increased ESR abs, (%)	77 (84,6%)	40 (80,0%)	19 (86,4%)	18 (94,7%)	0,388
CRP (average)	44,8±61,6	16,0±24,9	41,7±32,0	124,1±84,4	0,0001
Increased glucose level abs (%)	45 (49,5%)	21 (42,0%)	6 (27,3%)	18 (94,7%)	0,0001
Increased liver function tests abs, (%)	4 (4,4%)	0 (0%)	3 (13,6%)	1 (5,3%)	0,023
Increased levels of renal function tests abs, (%)	17 (18,7%)	1 (2,0%)	4 (18,2%)	12 (63,2%)	0,0001
Normal coagulogram values abs, (%)	22 (24,2%)	16 (32,0%)	6 (27,3%)	0 (0%)	0,009
Increased prothrombin time abs, (%)	69 (75,8%)	34 (68,0%)	16 (72,7%)	19 (100%)	0,009
Reduced prothrombin index abs, (%)	26 (28,8%)	9 (18,0%)	7 (31,8%)	10 (52,6%)	0,015

respiratory symptoms, which may generally resemble other respiratory viral infections. The clinical features of COVID-19 can vary from asymptomatic to severe pneumonia and respiratory failure. The most common symptoms of this infection include cough, sore throat, fever, fatigue, and headache [6]. In general, the symptoms of coronavirus disease 2019 are not specific, and laboratory testing is required to confirm the diagnosis. Laboratory monitoring, including complete blood count, C-reactive protein, liver and renal function tests, and coagulation parameters, is an important part of patient management, as laboratory changes often precede deterioration in the clinical course of the disease and allow for the prediction and prevention of complications. Our findings expand the understanding of the clinical course depending on changes in the main laboratory parameters in patients with coronavirus disease 2019 who were hospitalized. Further research in this area involving a larger sample of patients and evaluation of additional laboratory parameters

will allow us to more accurately study the features of the clinical and laboratory course of the disease caused by the SARS-CoV-2 virus.

Conclusions

As a result of our analysis and comparison of the clinical and laboratory features of the course of coronavirus disease 2019 in hospitalized patients of varying severity, depending on the vaccination status and history of previous COVID-19 disease, we found that:

1. All the patients enrolled in the study who had severe and critical disease were diagnosed with pneumonia ($p=0,018$ and $p=0,0001$ for group I and group II, respectively).
2. Absolute lymphopenia was significantly more common in patients with severe and critical course in both study groups ($p=0,0001$).
3. The mean CRP values were statistically significantly different between patients in both groups with moderate, severe, and critical course of COVID-19, and were the

highest in patients with critical course who died ($p=0,0001$).

4. Clinical features, namely the presence of complaints of fever, cough and catarrhal manifestations, did not differ statistically in patients of group I of moderate, severe and critical course ($p=0,999$, $p=0,163$, $p=0,347$, respectively). Whereas, in patients of the study group II, the presence of cough and catarrhal manifestations was significantly more common in patients with severe disease ($p=0,001$ and $p=0,0001$, respectively).

Therefore, it can be concluded that unvaccinated patients who have repeated coronavirus disease 2019 have more severe symptoms and clinical manifestations than vaccinated patients who have not previously had COVID-19. Severe absolute lymphopenia and

elevated CRP levels were associated with severe coronavirus disease 2019.

Funding

This study received no external funding.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Consent for publication

All authors have read the manuscript and agreed to its publication.

ORCID ID and authors' contributions

[0000-0003-4573-6858](https://orcid.org/0000-0003-4573-6858) (A, B, C, D, E, F)

Riaba Olga

[0000-0003-3455-8718](https://orcid.org/0000-0003-3455-8718) (A, C, D, E, F)

Golubovska Olga

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

REFERENCES

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141-154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2022 May;20(5):315. DOI: 10.1038/s41579-022-00711-2.
2. WHO. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report -51 SITUATION IN NUMBERS Total and New Cases in Last 24 Hours [Internet]. 2020 Mar. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
3. World Health Organization. Statement on the Fifteenth Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic [Internet]. *www.who.int*. 2023. Available from: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
4. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec;96(1142):753-758. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
5. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021 Jan 5;23(1):14. DOI: 10.1208/s12248-020-00532-2.
6. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, Armanfard N, Sagan SM, Jahanshahi-Anbuhi S. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/ COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev*. 2021 May 12;34(3):e00228-20. DOI: 10.1128/CMR.00228-20.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):496. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30252-X.
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.

JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1113. DOI: 10.1001/jama.2021.2336.

10. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):889-890. DOI: 10.1093/cid/ciaa330.

11. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Dittich S, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jul 7;7(7):CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 23;2:CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665.pub2.

12. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, Rodrigues da Silva Filho E, Galdino Dos Santos AG, Oliveira da Cunha EJ, Salgueiro de Aquino SH, Freire de Souza CD. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. Wien Klin Wochenschr. 2021 Apr;133(7-8):377-382. DOI: 10.1007/s00508-020-01760-4.

13. Vetter P, Vu DL, L'Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquerioz F. Clinical features of covid-19. BMJ. 2020 Apr 17;369:m1470. DOI: 10.1136/bmj.m1470.

14. CDC. Underlying Conditions and the Higher Risk for Severe COVID-19 [Internet]. COVID-19. 2024. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html>.

15. Tartof SY, Xie F, Yadav R, Wernli KJ, Martin ET, Belongia EA, Gaglani M, Zimmerman RK, Talbot HK, Thornburg N, Flannery B; US Flu VE Network Investigators. Prior SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccine effectiveness against outpatient illness during widespread circulation of SARS-CoV-2 Omicron variant, US Flu VE network. Influenza Other Respir Viruses. 2023 May;17(5):e13143. DOI: 10.1111/irv.13143.

16. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, De Paschale M, Evangelista I, Cei M, Mazzone A. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med. 2021 Oct 1;181(10):1407-1408. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.2959.

17. Matuchansky C. Protection against SARS-CoV-2 after Vaccination and Previous Infection. N Engl J Med. 2022 Jun 30;386(26):2534. DOI: 10.1056/NEJMc2205618.

Клініко-лабораторні особливості перебігу COVID-19

у вакцинованих пацієнтів та пацієнтів

після попередньо перенесеного захворювання

Ряба Ольга, Голубовська Ольга

Кафедра інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Olga Riaba

E-mail: riabaola@gmail.com

Анотація: пацієнти з COVID-19 можуть мати широкий спектр клінічних проявів: від загально-інтоксикаційних та респіраторних симптомів до скарг з боку інших органів та систем. Тяжкість захворювання насамперед залежить від віку пацієнтів, наявності супутньої патології, а також від сприйнятливості організму до того чи іншого варіанту вірусу SARS-CoV-2. Вакцинація та попереднє інфікування забезпечують період імунного захисту від реінфекції. Проте повідомляється про те, що пацієнти, які отримали вакцинацію або перенесли COVID-19, можуть хворіти так само, як і неімунні особи. Метою нашої роботи було проведення аналізу та порівняння клініко-лабораторних особливостей перебігу коронавірусної хвороби 2019 серед госпіталізованих вакцинованих пацієнтів, які захворіли COVID-19 вперше, та госпіталізованих не вакцинованих пацієнтів, які

перенесли раніше COVID-19, що був підтверджений лабораторно. Дослідження включало 220 госпіталізованих пацієнтів, які були поділені на дві групи: вакциновані пацієнти, у яких не було в анамнезі підтвердженого COVID-19 ($n=129$), та невакциновані пацієнти з перенесеним COVID-19 ($n=91$). Результати: не вакциновані пацієнти, які хворіли на коронавірусну хворобу 2019 повторно, мали більш виражену клінічну картину захворювання; абсолютна лімфопенія достовірно частіше зустрічалась у хворих із тяжким та критичним перебігом в обох групах порівняння ($p=0,0001$); середні показники С-реактивного білка статистично значимо відрізнялись між пацієнтами обох груп із середнім, тяжким та критичним перебігом COVID-19, та були найвищими для пацієнтів із критичним перебігом, які померли ($p=0,0001$).

Ключові слова: дихальна недостатність, діагностика, клінічний перебіг, коронавірусна хвороба 2019, лімфопенія, пневмонія, С-реактивний білок.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 613.955-047.44:[373.5.091.6:623.12

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.47-54](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.47-54)

Received: October 02, 2024

Accepted: January 15, 2025

Comprehensive hygienic assessment of the conditions of pupils stay in the shelters of a general secondary education institution

Talabko Yuliia¹, Blagaia Anna²¹ Postgraduate student Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² Associate professor of the Hygiene and Ecology Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Blagaia Anna

E-mail: anna.blagaia@nmu.ua

Abstract: *in connection with the beginning of a full-scale war of the aggressor country against Ukraine, staying in shelters and bomb shelters has, unfortunately, become an integral part of our lives. That is why it is very important that the premises allocated for these needs meet the minimum hygienic requirements, especially regarding educational institutions and pupils' health. The physical and chemical parameters of the environment of a typical shelter of a general secondary education institution (lighting, noise, vibration, air quality) were measured and assessed. The research methods used in our work are descriptive, content analysis, instrumental, full-scale hygienic experiment, sanitary examination, lighting, chemical, and statistical. The studied physical and chemical factors of the educational environment are important components for ensuring a healthy educational environment and an effective educational process. Appropriate assessment and management of the levels of physical and chemical parameters in school shelters are key to ensuring the quality of education and children's health in the educational process. Legislative aspects requiring intervention and correction measures were identified. Gaps in the legislative field were identified regarding the standardization of local vibration parameters for children in educational institutions both in peacetime in general and wartime in particular. During measurements using modern mobile equipment, it was possible to establish unsatisfactory parameters of local vibration that occurred at pupils' workplaces while performing written tasks. If implemented, such a convenient mechanism for monitoring local vibration levels at their workplaces will allow timely interventional preventive measures to improve the condition of educational furniture in shelter rooms and common classrooms. Factors that deviated from the recommended values and may negatively affect the health of children and staff of secondary education institutions were identified. The noise level exceeded medical and sanitary standards, especially during the operation of power-generating equipment, which may negatively affect the health and concentration of students. The obtained noise indicators did not comply with the hygienic standards of State Sanitary Norms and Rules under the condition of operation of power generating equipment (the normative value should not exceed 40 dB). The maximum allowable concentration (MAC) of CO₂ did not comply with the recommended values for general-purpose premises (within 0.07-0.1%), as it increased after classes, exceeding the recommended values for general-purpose premises. This may affect the health of schoolchildren and impair their attention during studies.*

Keywords: [Workplace](#); [Child](#); [Vibration](#); [Carbon Dioxide](#); [Disinfectants](#); [Public Health](#); medical and sanitary standards.

Introduction

In connection with the beginning of a full-scale war of the aggressor country against Ukraine, staying in shelters and bomb shelters has, unfortunately, become an integral part of our lives. That is why it is very important that the premises allocated for these needs meet minimum hygienic requirements, especially regarding educational institutions and children's health. The need to ensure minimum hygienic parameters in such conditions is currently critical.

Psycho-emotional overload caused by a long stay in shelters and constant threats can have serious consequences for the mental state of children and adults. In addition to the significant psycho-emotional stress during the announcement of air alarm signals, physical and chemical factors of the environment can also be unfavourable. In the case of being in shelters, their initial assessment for compliance is most often not carried out considering medical and sanitary standards (since the assessment of compliance with safety factors is of primary importance).

Another unfavourable factor is the destruction of our country's energy infrastructure, which creates additional pressure on maintaining hygienic conditions for children in shelter facilities, as electricity generation equipment is being operated near schools.

The main physical factors of the educational environment that can affect children are such as lighting, noise, vibration, and microclimate (air temperature, air velocity, relative humidity, radiation temperature). The main chemical factors of the educational environment are air quality in general and the concentration of carbon dioxide (CO₂), which is the main anthropotoxin in particular [1, 2, 3, 4].

In the case of poor-quality, insufficient, or excessive lighting, schoolchildren's mental and physical performance decreases, eye fatigue develops quickly, and vision deteriorates, which can subsequently lead to reduced visual acuity and the occurrence of ophthalmological diseases [5].

Prolonged noise exposure harms the functioning of many important organs, such as the heart, liver, and digestive organs, but first of all, of course, hearing suffers. Even when the

noise is insignificant but prolonged, it creates a corresponding load on the nervous system and has a psychological impact [6, 7].

Increased carbon dioxide concentrations in classroom air are also an adverse risk factor for the nervous system of schoolchildren [8, 9]. Depending on the exposure concentration, CO₂ can cause various health effects. These can include headaches, dizziness, anxiety, tingling or prickling sensations, difficulty breathing, sweating, fatigue, rapid heartbeat, increased blood pressure, coma, asphyxiation, and convulsions.

Also, one of the important aspects of hygienic monitoring of staying conditions is the recent possibility of using sensors of mobile devices (smartphones, tablets) to measure some physical factors (lighting, noise, vibration, etc.). Such accessibility creates the prerequisites for children to control their environment and increases interest in preserving their own health.

This opportunity for self-monitoring can inspire children to become more proactive about the conditions in their environment and create a database for reasoned conclusions about the need to improve shelter conditions. This can open a dialogue between children, teachers, and school administration to ensure safe and healthy environments.

Moreover, this approach can contribute to education about the importance of hygiene standards and a healthy environment, developing in children a sense of responsibility for their own health and the environment. A sense of control over the situation can positively impact the psychological state of individuals, especially in stressful situations during war.

Aim

Hygienic assessment of the conditions of children staying in shelters during air raids. The assessment included an analysis of physical parameters, such as lighting, noise level, and vibration, as well as determining the concentration of carbon dioxide and assessing the state of the air environment in the shelter from the standpoint of hygiene and epidemiology through indirect analysis of the quality of cleaning with the use of disinfectant solutions to ensure the highest standards of safety and comfort for children in wartime.

Materials and methods

Assessing natural lighting was impossible due to the lack of window openings. Under these conditions, it is possible to assess the parameters of artificial illumination, noise, vibration, ventilation efficiency, and active chlorine content in disinfectant solutions.

Research methods – descriptive, content analysis, instrumental, field hygienic experiment, sanitary and hygienic expertise, light-engineering, chemical, statistical.

This shelter is located in the basement of the main school building and consists of two rooms measuring 20x9 m and 10x6 m.

When assessing the level of artificial lighting, it was taken into account that in the larger room, there are 8, and in the smaller one - 6 fluorescent lamps, the power capacity of each lamp is 21 W, and there are two illuminators in the lamp. Measurements were carried out at 7 control points in accordance with the methodological recommendations specified in DBN V.2.5-28:2018 [10] for measuring the level of artificial illumination at a distance of 0.8 m from the floor and 1 m from the walls using sensors of mobile devices tmd2725 Ambient Light Sensor Non-wakeup (ams AG); range : 0...1; resolution: 0.01 (1%); power: 0.08mA. Product Parameters – Supply Voltage [V] -1.7 - 2.0, IIC Bus -1.8, Programmable – Gain, integration time, interrupt Integrated Capabilities – ALS, Prox, IR LED, Recommended Operating Distances [cm] <15, Temperature Range [°C] - 30 to 85, Packages – Surface mount module, pin count 8, software – Lux -O- Meter lichtmesser 1.01.10; the measurement error, compared to the standard luxmeter Yu-116, was no more than (1-4 lux).

When measuring noise level, the children's workplace, where the sound level meter was located, was taken as the control point. The measurement was carried out for several seconds, after which the device processed the recorded values and recorded the strongest one. Measurements were carried out with a noise detector m&sen mi 9 mi9 m9 using the Sound software application Meter (Smart Tools. Ver. 1.7.14). Compared to the standard SHUM-1-M sound level meter, the measurement error was no more than (1-3 dB). The measurements were carried out in the absence

of schoolchildren to assess the background noise levels with the electric generator located outside turned on and off.

To assess ventilation efficiency, the level of carbon dioxide in the air was determined using the Lunge-Zeckendorf express method. The principle of this method is to pass the tested air through a titrated solution of carbon dioxide using phenolphthalein. Phenolphthalein is pink in an alkaline medium and becomes transparent after reacting with CO₂. The result is estimated using the ratio of the number of spent syringe volumes and the CO₂ concentration in atmospheric air (0.04%) and in the tested room, where the CO₂ concentration is unknown [11].

The assessment of the regulatory framework for vibration regulation and cleaning regimes was carried out, taking into account information from the official websites of the Verkhovna Rada of Ukraine, the Cabinet of Ministers of Ukraine, and the Ministry of Health of Ukraine.

The children's workplace was taken as the reference point when measuring the vibration level. Vibration measurements were carried out on the working surface of the study tables for 1 min while writing work tasks using a sensor (accelerometer (Iis2hh12, V.1, Type 1, power 0.001 mA, resolution 0.0012 m/s², maximum range ±78.4532 m/s², maximum delay 20000 ps) and a mobile application (iDynamics RPTU Kaiserslautern-Landau).

To determine the level of active chlorine in the working solution of the disinfectant, 10 samples were taken. According to the determination conditions, 100 ml. of distilled water was poured into a conical flask, then 1 ml. of chlorine water, 5 ml. of potassium iodide, 2 ml. of sulfuric acid /1:3/ were poured, and then titrated with 0.05 sodium thiosulfate solution to a straw-yellow colour. Then, 2 ml of starch was added, and the titration was continued until the blue colour of the liquid, which appeared after adding starch, completely disappeared. The concentration of active chlorine was calculated from the amount of sodium thiosulfate used for titration.

Results and discussion

The legislation of Ukraine regulates standards for vibration levels in school premises; namely, they must comply with the requirements of the

Sanitary Regulations for general secondary education institutions, which, in turn, states that vibration levels in production premises of educational institutions must comply with the requirements of the State Sanitary Standards for General and Local Industrial Vibration (SSN 3.3.6.039).

However, the legislative framework contains indications on the level of vibration in educational institution buildings, while there are no clear instructions on the standardization of local vibration, which can be created at the children's workplace and transmitted to the joints of the upper limb during writing [12].

This issue arose during the hygienic assessment of children's workplaces in shelter rooms, where a flat floor surface is not always provided, and the educational furniture installation plane unevenness creates additional vibration when children perform written and graphic tasks on the surface of educational tables. Therefore, checking local vibration levels is important as one of the components of ensuring a healthy educational environment.

Increased levels of local vibration may also increase the risk of inflammation (tendinitis, tendovaginitis, bursitis, synovitis) of the articular apparatus parts of the working upper extremities in children and staff, which requires systematic analysis and management of these risks [13, 14].

Measurements were made of vibration levels of the work surfaces of 30 tables in the shelter rooms.

After conducting measurements, we obtained the following data:

- minimum vibration acceleration 0.17078 m/s^2 ,
- maximum vibration acceleration 1.69927 m/s^2 ,
- median 0.35254 m/s^2 ,
- maximum displacement 0.04399 m ,
- minimum displacement 0.00237 m ,
- median 0.02014 m .

When comparing the average values, it was found that the value of the Student t-test is greater than t_{cr} (at $f = 2$, $t_{cr} = 2.228$, significance level $p \leq 0.05$), therefore, these differences are statistically significant. At the same time, deviations from the recommended values

along the horizontal axis were established: displacement – 0.01257 m .

Another risk factor during a shelter stay is the decrease in air quality. The CO_2 content in the shelters was measured. The maximum concentration of CO_2 in these rooms was $0.5 \pm 0.01\%$ (after the lesson sessions), and it was found to be doubled after the lessons.

It should be noted that in addition to the full-scale war on the territory of our country, in accordance with the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 928 dated August 19, 2022, quarantine restrictions were in effect due to COVID-19 until June 30, 2023 [15], which required certain approaches to ensuring an anti-epidemic regime and an appropriate level of air quality in educational institutions. However, the aforementioned and related documents also do not clearly indicate the mechanisms for controlling air quality in shelters in general and shelters of educational institutions in particular.

According to the Sanitary Regulations, all premises and equipment of an educational institution are subject to daily wet cleaning, including window sills, floors, heating devices (or protective grilles), furniture, and blackboards. Wet cleaning of educational and educational-production premises is carried out after the end of the last lesson, or after each training shift (in the case of organizing shift training in an educational institution), sports halls – after each training session and after the end of training sessions and section sessions [16].

The regulations, in turn, do not specify requirements for cleaning in shelter rooms/shelters of these educational institutions.

It should be noted that the quality of cleaning in shelters is extremely important because the number of people per unit area of the room has increased, and the volume of air per person, on the contrary, has decreased. Poor ventilation and poor-quality cleaning can lead to an increase in the concentration of pathogenic microorganisms in the air of these rooms in the event of an insufficient concentration of active chlorine in the disinfectant, and as a result, cause an increase in the risk of infection of children and adolescents during their stay in the shelter of an educational institution, or cause irritation of the respiratory

tract, the occurrence of allergic reactions and exacerbation of existing chronic diseases due to an increase in its concentration above the recommended levels of use.

An analysis of the market of disinfectants permitted for use in educational institutions was conducted. Disinfectants that have passed state registration in accordance with the requirements of the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated August 15, 2023, No. 863 «On Approval of the Regulations on State Registration of Disinfectants» are used for disinfection [17]. The register of these disinfectants and antiseptics is posted on the official website of the Ministry of Health for free access, including 2,122 disinfectants. However, in accordance with the column «object of application», 96 such products are allowed to be used in educational institutions [18].

The frequency of disinfectant use is carried out per the instructions for using these products. The effectiveness of use is assessed by the concentration of active chlorine in the working solution with which surfaces are treated. The active chlorine concentration in the solution during cleaning during the quarantine period should be within 0.015/0.06%, considering the aetiology of infectious diseases (intestinal and droplet infections/tuberculosis). The personnel involved in preparing working solutions strictly followed the instructions for preparing these solutions. Working solutions of the product were prepared in enameled (without damaging the enamel), glass or plastic containers by dissolving the appropriate amount of the product in drinking water at room temperature.

The content of active chlorine in the selected 10 samples of working solutions was: No. 1 – 0.01 mg/l; No. 2 – 0.011 mg/l; No. 3 – 0.01 mg/l; No. 4 – 0.01 mg/l; No. 5 – 0.01 mg/l; No. 6 – 0.013 mg/l; No. 7 – 0.01 mg/l; No. 8 – 0.01 mg/l; No. 9 – 0.014 mg/l; No. 10 – 0.01 mg/l.

$\bar{X}$ – 0.0108 mg/l, $\tilde{X}$ – 0.01 mg/l, minimum – 0.01 mg/l, maximum – 0.014 mg/l.

The detected indicators established reduced concentrations of active chlorine in working solutions of disinfectants, which indicated a discrepancy in the concentration of active chlorine in the original product.

This situation is a risk factor for worsening epidemic indicators among children of educational institutions since there is no clearly prescribed mechanism for controlling cleaning in shelter facilities. For example, the Sanitary Regulations state that premises are cleaned with open transoms (windows), which is technically impossible in a shelter facility.

The measurements of illumination levels revealed that the average illumination level in room #1 was 328.57 ± 1.99 lux, and in room #2 it was 327.14 ± 1.68 lux.

The noise level in the absence of children was, on average, in room #1 – 21.29 ± 1.11 dB, in room #2 – 21.14 ± 1.07 dB. With the generator running outside in room #1 – 42.26 ± 1.01 dB, in room #2 – 43.13 ± 1.26 dB.

Conclusions

The studied physical and chemical factors of the educational environment are important components for ensuring a healthy educational environment and an effective educational process. Appropriate assessment and management of the levels of physical and chemical factors in school shelter facilities are key to ensuring the quality of education and children's health in the educational process.

The results of the hygienic assessment of children's stay conditions in shelters indicate several important aspects. The standard illumination level met the requirements and even exceeded them, which is a positive factor for children's learning. After all, in turn, under normal lighting conditions, according to the requirements of the State Sanitary and Epidemiological Service, the illumination level should be at least 300 lux, while in the rooms, this indicator was higher.

However, the noise level exceeded hygienic standards, especially during the operation of the power-generating equipment, which can negatively affect the health and concentration of children. The obtained noise levels did not comply with the hygienic standards of the State Sanitary and Epidemiological Service when the power-generating equipment is operating (the normative value should not exceed 40 dB).

Gaps in the legislative field were identified regarding the standardization of local vibration

parameters for children in educational institutions in peacetime and wartime in particular. During measurements using modern mobile equipment, it was possible to establish unsatisfactory parameters of local vibration that occurred at children's workplaces while performing written tasks. If implemented, such a convenient mechanism for monitoring local vibration levels at their workplaces will allow timely interventional preventive measures to improve the condition of educational furniture in shelter rooms and common classrooms.

The maximum allowable concentration (MAC) of CO₂ did not meet the recommended values for general-purpose premises (within 0.07-0.1%), as it increased after classes, exceeding the recommended values for general-purpose premises. This may affect the health of schoolchildren and impair their attention during study.

After statistical processing of the data, it was found that the values of the Student t-test were greater than t_{kr} (at f – 2, t_{kr} – 4.303), due to which it can be concluded that the obtained data are statistically significant (significance level p ≤ 0.05).

The study confirms that a properly designed and rationally used shelter only positively affects schoolchildren, increasing their productivity and safety during classes and reducing fatigue and injuries.

However, in our case, an increase in noise levels was detected (by its characteristics, it was constant – noise, the sound level of which changes in time by no more than five dBA when

measured with a sound level meter on the «slow» time characteristic and the «A» frequency characteristic); and a fivefold increase in CO₂ content after the classes.

Appropriate measurements of noise and CO₂ levels showed only partial suitability of the sheltered areas for the long-term stay of children. Given the availability of opportunities to improve hygienic conditions for children, attention should be paid to installing exhaust equipment and noise insulation measures.

Therefore, compliance with all norms and requirements for shelters in educational institutions will protect and preserve the lives of children in war conditions and positively impact their health during the educational process.

Financing

The current study was performed without financing.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Consent to publication

The authors have read and approved the final version of the manuscript. The authors agreed to publish this manuscript.

ORCID ID and authors' contribution

(B, C, D) Talabko Yuliia

[0000-0002-2451-9689](https://orcid.org/0000-0002-2451-9689) (A, E, F) Blagaia Anna

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of the article

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants [Internet]. www.who.int. 2010. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789289002134>
2. Tran VV, Park D, Lee YC. Indoor Air Pollution, Related Human Diseases, and Recent Trends in the Control and Improvement of Indoor Air Quality. International Journal of Environmental Research and Public Health [Internet]. 2020 Apr 23;17(8):2927. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/8/2927> (<https://doi.org/10.3390/ijerph17082927>)
3. Combined or multiple exposure to health stressors in indoor buildings ... (October 16-18, 2013). WHO training workshop. [Internet] www.who.int. Available from: https://who-sandbox.squiz.cloud/_data/assets/pdf_file/0020/248600/Combined-or-multiple-exposure-to-health-stressors-in-indoor-built-environments.pdf
4. IQAir | First in Air Quality [Internet]. www.iqair.com. Available from: <https://www.iqair.com/newsroom/indoor-carbon-dioxide-co2>
5. Osibona O, Solomon BD, Fecht D. Lighting in the Home and Health: A Systematic Review. International Journal of Environmental Research and Public Health [Internet]. 2021 Jan 12;18(2):609. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7828303/> (<https://doi.org/10.3390/IJERPH18020609>)

6. <https://biz.ligazakon.net>. Allowable noise standards in residential and public spaces have been updated | Think brave. (2019) [Internet]. Ligazakon.net. biz.ligazakon.net; 2019 [cited 2025 Jan 29]. Available from: https://biz.ligazakon.net/news/185362_dopustim-normi-shumu-v-zhitlovikh-ta-gromadskikh-primshchennyakh-onovili
7. Section 9 - European Commission. NOISE LEGISLATION [Internet]. Available from: <https://ec.europa.eu/environment/archives/enlarg/handbook/noise.pdf>
8. Jacobson TA, Kler JS, Hernke MT, Braun RK, Meyer KC, Funk WE. Direct human health risks of increased atmospheric carbon dioxide. Nature Sustainability [Internet]. 2019 Jul 8;2(8):691–701. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41893-019-0323-1>
9. Wisconsin Department of Health Services. Carbon dioxide [Internet]. Wisconsin Department of Health Services; 2018. Available from: <https://www.dhs.wisconsin.gov/chemical/carbondioxide.htm>
10. DBN V.2.5-28:2018. NATURAL AND ARTIFICIAL LIGHTING. Official edition. Kyiv, Ministry of Regional Development of Ukraine, 2018
11. Yurkevich, YS, Voznyak, OT, Savchenko, OO, & Myronyuk, HV (2018). Determination of carbon dioxide concentration in classrooms. Bulletin of the National University «Lviv Polytechnic». Series: Theory and Practice of Construction, (904), 75–81
12. Bouslama, F., & Benrejeb, M. (2000). Exploring the human handwriting process. International Journal of Applied Mathematics and Computer Science, 877–904.
13. Sundström, J. (Doctoral thesis.). Difficulties this Read and Write Under Lateral Vibration Exposure. Contextual studies of train passengers 'ride comfort. Royal Institute of Technology Aeronautical and Vehicle Engineering (78 p.).
14. Wong LC, Loh WP. Segregating Offline and Online Handwriting for Conditional Classification Analysis. IOP Conference Series Materials Science and Engineering. 2019 Jun 1;530(1):012058–8.
15. On Amendments, this the Order of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated March 25, 2020, No. 338 and the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated December 9, 2020, No. 1236 | from August 19, 2022, No. 928 [Internet]. Official web portal of the Parliament of Ukraine. 2022 [cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/928-2022-%D0%BF#Text>
16. On approval of the Sanitary Regulations for general secondary education institutions | Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 09/25/2020 No. 2205 [Internet]. Official web portal of the Parliament of Ukraine. 2020 [cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1111-20#Text>
17. On approval of the Sanitary Regulations for general secondary education institutions | Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 09/25/2020 No. 2205 [Internet]. Official web portal of the Parliament of Ukraine. 2023 [cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/863-2023-%D0%BF#n10>
18. State Register of Disinfectants – Datasets - Data.gov.ua. [Internet]. [cited 2025 Jan 29] Available from: <https://data.gov.ua/dataset/e4cf84a5-25fa-46e8-aa14-dbfa240b974a>.

Комплексна гігієнічна оцінка умов перебування учнів у приміщеннях-укриттях закладу загальної середньої освіти

Талабко Юлія¹, Благая Анна²

¹ Студентка медичного факультету №3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Доцентка кафедри гігієни та екології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Адреса для кореспонденції:

Anna Blagaia

E-mail: anna.blagaia@nmu.ua

Анотація: у зв'язку із початком повномасштабної війни країни-агресора проти України, перебування в укриттях та бомбосховищах стало, на жаль, невід'ємною складовою нашого життя. Саме тому дуже важливо, щоб відведені для цих потреб приміщення відповідали

мінімальним гігієнічним вимогам, особливо, коли мова йде про навчальні заклади і стан здоров'я учнів. Було проведено вимірювання та оцінено фізичні і хімічні параметри середовища типового укриття закладу загальної середньої освіти (освітлення, шум, вібрація, якість повітря). Методи дослідження, використані в нашій роботі, – описовий, контент-аналізу, інструментальний, натурного гігієнічного експерименту, санітарної експертизи, світлотехнічний, хімічний, статистичний. Досліджені фізичні і хімічні фактори освітнього середовища є важливими компонентами для забезпечення здорового навчального середовища та ефективного освітнього процесу. Відповідна оцінка та управління рівнями фізичних і хімічних показників у приміщеннях сховищ шкіль є ключовими аспектами забезпечення якості освіти та здоров'я учасників навчального процесу. Виявлені законодавчі аспекти, які потребують заходів поліпшення та корегування (*intervention and correction*). Було встановлено прогалини в законодавчому полі щодо нормування параметрів локальної вібрації для учнів в освітніх закладах як в умовах мирного часу загалом, так і воєнного часу зокрема. Під час вимірювань із застосуванням сучасних мобільних засобів вдалось встановити незадовільні параметри локальної вібрації, що виникала на робочих місцях учнів під час виконання письмових завдань. Такий зручний механізм контролю рівнів локальної вібрації на своїх робочих місцях за його впровадження дозволить вчасно проводити інтервенційні профілактичні заходи поліпшення стану улаштування навчальних меблів не тільки у сховищах, а і у загальних приміщеннях навчальних класів. Встановлені показники, які мали відхилення від рекомендованих значень, що може негативно позначитись на стані здоров'я учнів і персоналу закладів загальної середньої освіти. Рівень шуму перевищував гігієнічні норми, особливо під час роботи електрогенеруючого обладнання, що може негативно впливати на здоров'я та концентрацію учнів. Отримані показники шуму не відповідали гігієнічним нормативам ДСанПіну за умови роботи електрогенеруючого обладнання (нормативне значення не повинно перевищувати 40 дБ). Гранично допустима концентрація (ГДК) CO₂ не відповідала рекомендованим значенням для приміщень загального призначення (в межах до 0,07-0,1%), так як підвищувалась після проведення занять, перевищуючи рекомендовані значення для приміщень загального призначення. Це може вплинути на стан здоров'я школярів та погіршити їх увагу під час навчання.

Ключові слова: робочі місця, діти, вібрація, діоксид карбону, дезінфектанти, медико-санітарні нормативи, громадське здоров'я.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 311:519.23]:[340.6:616-074:612.125
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.55-60](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.55-60)

Received: October 05, 2024

Accepted: January 16, 2025

Exploring the track of Forensic Serology: A 23-Year Bibliometric Analysis

Avinash J. Pujari

Associate Professor, Department of Forensic Medicine and Toxicology,
MIMER Medical College, Talegaon Dabhade, Pune, Maharashtra, India.

Address for correspondence:

Avinash J. Pujari

Email: dravipujari@gmail.com

Abstract: *this bibliometric evaluation reviewed forensic serology studies from 2000 to 2023, utilising Scopus records to song guide trends, key contributors, and impactful research. The subject showed significant growth, with 201 documents posted at a four.89% annual boom price. Major members consist of Virginia Commonwealth University and fantastic researchers like Hanson EK and Juusola J. The studies highlight diverse file kinds and influential papers, emphasizing ongoing advancements and the want for global collaboration. Limitations encompass reliance on Scopus and ability language bias. Overall, the study demonstrates the dynamic progress in forensic serology and the significance of continued research.*

Keywords: [Serology](#); [Bibliometric Analysis](#); [Publication](#); [Research](#); [Information Science](#); impact, trend.

Introduction

Forensic serology, a crucial subject in forensic technological know-how, examines blood and different physical fluids to assist in criminal investigations. Over the beyond decades, studies on this area has expanded extensively, reflecting improvements in techniques and expanded scholarly hobby (1). This take a look at targets to provide a complete review of forensic serology research from 2000 to 2023 by way of studying e-book trends, key individuals, and the effect of seminal papers. By leveraging records from the Scopus database, this analysis gives insights into the growth, variety, and quotation styles of forensic serology literature. Using state-of-the-art bibliometric equipment and visualization techniques, we examine how this subject has advanced, pick out main establishments and authors, and assess the impact of pivotal research on the broader clinical community. Through this

examination, we searching for to apprehend the improvement trajectory of forensic serology and highlight regions of widespread impact and collaboration (1).

Aim

Analyze Growth and Impact: Assess the expansion of forensic serology research from 2000 to 2023, focusing on publication numbers, growth rate, and citation impact.

Identify Key Contributors: Determine leading institutions and authors in forensic serology, evaluating their contributions and collaboration patterns.

Examine Publication Diversity: Investigate the range of document types within forensic serology research to understand the various formats and their contributions.

Materials and methods

Data for this study were carefully collected from the Scopus database, targeting publications

from 2000 to 2023 that included the term «Forensic Serology» To prepare relevant records and retrieve accuracy, a Boolean search query was strategically handled by staff, ensuring that the search results included accurate context After retrieval, the data was exported in CSV (Comma-Separated Values) format. This framework was chosen for its simplicity and efficiency in dealing with large data sets, allowing simple data processing and analysis.

The next step was to use R programming to process the data. The Biblioshiny package, a robust tool in the R environment, was used to manage and analyze the bibliometric data. Biblioshiny provides advanced functionality for visualizing data development.

Results and discussion

In Table 1 (Table 1: Study Information), from 2000 to 2023, forensic serology research has significantly expanded, encompassing 201 documents across 115 sources, with an annual growth rate of 4.89% (2,3). The average age of these documents is 10.9 years, reflecting relatively recent contributions, and they have garnered an average of 15.21 citations per document, indicating a healthy impact within the academic community. With 2246 Keywords Plus and 595 Author’s Keywords, the research topics are highly diverse. A total of 693 authors have contributed, with 34 authors producing single-authored documents. The average number of co-authors per document is 3.96, suggesting strong collaborative efforts, and international co-authorships account for 9.95% of the documents, showing growing global collaboration. The types of documents include 138 articles, 4 books, 18 book chapters, 8 conference papers, 5 editorials, 2 letters, 1 note, 24 reviews, and 1 short survey. This variety indicates a robust and multifaceted field with substantial reference material, totaling 7002 references, supporting the ongoing development and dissemination of forensic serology research (4).

The relevant institutions in the top ten based on the number of cases (Graph 2: Key Affiliations in Forensic Serology Research) are Virginia Commonwealth University (20 cases), University of Albany (15), University of Istanbul (14), Osaka City University School of Medicine (14); ,

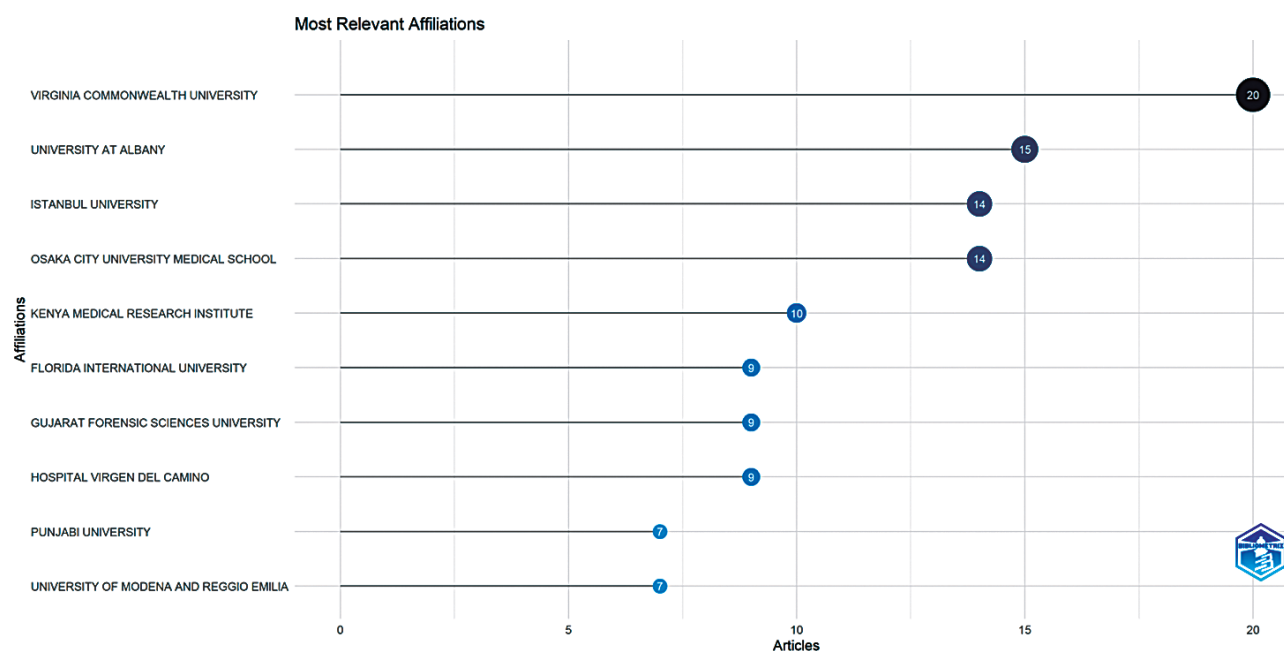
Table 1. Study Information

Description	Results
MAIN INFORMATION ABOUT DATA	
Timespan	2000:2023
Sources (Journals, Books, etc)	115
Documents	201
Annual Growth Rate %	4.89
Document Average Age	10.9
Average citations per doc	15.21
References	7002
DOCUMENT CONTENTS	
Keywords Plus (ID)	2246
Author’s Keywords (DE)	595
AUTHORS	
Authors	693
Authors of single-authored docs	34
AUTHORS COLLABORATION	
Single-authored docs	39
Co-Authors per Doc	3.96
International co-authorships %	9.95
DOCUMENT TYPES	
article	138
book	4
book chapter	18
conference paper	8
editorial	5
letter	2
note	1
review	24
short survey	1

Kenya Institute of Medical Research (10), Florida International University (9), Gujarat University of Forensic Sciences (9). Camino (9), Punjabi University (7), University of Modena and Reggio Emilia (7).

These institutions are notable for their significant contributions to the discussed articles, with Virginia Commonwealth University leading the list.

The Table 2: Most Global Cited Documents highlights ten influential papers in forensic serology, showcasing a range of citation metrics. Hanson EK’s 2009 paper in Analytical Biochemi-



Graph 2. Key Affiliations in Forensic Serology Research

stry leads with 341 total citations, averaging 21.31 citations per year and a normalized TC of 8.67. Juusola J's 2005 paper in Forensic Science International follows with 296 citations, 14.80 per

year, and a normalized TC of 5.99. Lee KW's 2005 study in Tissue Antigens has 181 citations (9.05/year, normalized TC 3.66). Silva SS's 2015 work in Forensic Science International Genetics,

Table 2. Most Global Cited Documents

Paper	DOI	Total Citations	TC per Year	Normalized TC
HANSON EK, 2009, ANAL BIOCHEM	10.1016/j.ab.2009.01.037	341	21.31	8.67
JUUSOLA J, 2005, FORENSIC SCI INT	10.1016/j.forsciint.2005.02.020	296	14.80	5.99
LEE KW, 2005, TISSUE ANTIGENS	10.1111/j.1399-0039.2005.00386.x	181	9.05	3.66
SILVA SS, 2015, FORENSIC SCI INT GENET	10.1016/j.fsigen.2014.09.002	103	10.30	5.42
MCLAUGHLIN G, 2014, FORENSIC SCI INT-a	10.1016/j.forsciint.2014.02.027	91	8.27	3.17
KOCAZEYBEK B, 2009, FORENSIC SCI INT	10.1016/j.forsciint.2009.03.007	71	4.44	1.81
SEASHOLS-WILLIAMS S, 2016, ELECTROPHORESIS	10.1002/elps.201600258	65	7.22	4.60
DOTY KC, 2018, FORENSIC SCI INT	10.1016/j.forsciint.2017.11.033	61	8.71	2.02
DOTY KC, 2018, TRAC TRENDS ANAL CHEM	10.1016/j.trac.2017.12.003	60	8.57	1.98
JABEEN R, 2006, ELECTROPHORESIS	10.1002/elps.200500948	60	3.16	3.14

with 103 citations (10.30/year, normalized TC 5.42), and McLaughlin G's 2014 paper in Forensic Science International, with 91 citations (8.27/year, normalized TC 3.17), demonstrate mid-level impact. Kocazeybek B's 2009 study in Forensic Science International has 71 citations (4.44/year, normalized TC 1.81). Seashols-Williams S's 2016 paper in Electrophoresis has 65 citations (7.22/year, normalized TC 4.60). Doty KC has two 2018 papers: one in Forensic Science International with 61 citations (8.71/year, normalized TC 2.02) and another in TrAC Trends in Analytical Chemistry with 60 citations (8.57/year, normalized TC 1.98). Lastly, Jabeen R's 2006 paper in Electrophoresis has 60 citations (3.16/year, normalized TC 3.14). These metrics reflect each paper's yearly citation performance and their adjusted impact across the forensic serology landscape.

Result:

Analyze Growth and Impact: From 2000 to 2023, forensic serology studies exhibited large boom, with a complete of 201 documents posted across 115 sources. The subject has accelerated at an annual growth fee of four.89%, indicating a steady boom in scholarly output. The average age of the documents is 10.Nine years, suggesting that most studies is notably recent. Each file has completed a mean of 15.21 citations, reflecting a enormous impact in the educational network. This growth trajectory underscores the growing significance and development in forensic serology research over the past a long time (2).

Identify Key Contributors: Through this analysis, it was possible to identify a variety of leading institutions and authors contributing to research in forensic serology. Virginia Commonwealth University tops the list with 20 articles. This is followed by University at Albany (15), Istanbul University (14), Osaka City University Medical School (14) and Kenya Medical Research Institute (10). Clearly, these are some of the major contributors to this area of study. Among the well-known authors who wrote influential papers include Hanson EK, Juusola J and Lee KW- whose high number of citations shows their significant contributions to forensic serology research (5).

Examine Publication Diversity: The study revealed a diverse range of document types in forensic serology research. The majority of publications are articles (138), followed by reviews (24), book chapters (18), and conference papers (8). Other document types include books (4), editorials (5), and letters (2). This variety highlights the multifaceted nature of the field, encompassing different research formats and contributions. The presence of various document types indicates a robust and comprehensive body of literature supporting forensic serology research (6,7).

Evaluate Citation Metrics: The analysis of citation metrics for influential papers shows a range of impact within the forensic serology field. Key papers include Hanson EK's 2009 study with 341 total citations, averaging 21.31 citations per year, and Juusola J's 2005 paper with 296 citations, averaging 14.80 citations per year. Other notable papers, such as those by Lee KW (181 citations) and Silva SS (103 citations), also demonstrate significant influence. These metrics illustrate the prominence of seminal works and their contribution to shaping the research landscape in forensic serology (8).

Limitation:

Database Limitation: The analysis is based solely on the Scopus database, potentially missing relevant publications indexed in other databases such as Web of Science or PubMed.

Search Query Constraints: Boolean operators used in the search might have excluded relevant documents or included irrelevant ones due to limitations in search term specificity.

Citation Data Accuracy: The citation metrics may be affected by discrepancies or variations in citation practices across different journals, impacting the reliability of the results (9).

Analysis Tool Limitations: The Biblioshiny package, while comprehensive, may not fully capture nuances in publication quality or impact beyond basic citation metrics (1).

Language Bias: The study focuses on English-language publications, which could overlook significant research contributions published in other languages.

Guo et al. (2022) assessed the research status of infection detection methods in CNS disease

from 2000 to 2021 by bibliometric analysis. A growing literature was observed, focusing on microbiology, infectious diseases, and bacteriology. They pointed to metagenomic next-generation sequencing (mNGS) as a major area of interest. Particular keywords include «pathogen», «pathogen», and «diagnosis». The United States, along with the CDC, and researchers Xin Wang and Jennifer Dien Bard were noted as major contributors. The study highlighted the critical importance of advanced diagnostic methods, particularly mNGS, in the diagnosis of CNS pathology [10].

Xia et al. (2022) conducted the first bibliometric analysis of COVID-19 and immune responses, providing an overview of recent research advances. Analyzing 2,200 publications from December 2019 to April 2022, they found that the United States, China, and Germany led in research output, with the United States being the most influential. Frontiers in Immunology published the most articles, and Alessandro Sette was the most productive author. The study highlighted vaccine development and evaluation as emerging hotspots. It concluded that while the U.S. led in impact, China needed to improve international cooperation and preclinical research. Future research might focus increasingly on vaccines [7].

Jiang et al. (2023) conducted a bibliometric analysis to evaluate the current research status on sepsis-related immunosuppression. Analyzing 4,132 articles from the SCI-E database in the Web of Science Core Collection, they found that publications and citations have increased annually, showing growing interest. Common keywords were sepsis, immunosuppression, and male. Monneret from Lyon, France, was the most prolific researcher, while Moldawer and Chaudry from the US had the most collaborations. Key journals included Shock, Critical Care, and Critical Care Medicine. The study concluded that most research is conducted in developed countries, highlighting the need for more collaborative research from Chinese researchers [9].

Conclusions

The study provides a comprehensive analysis of forensic serology research from

2000 to 2023, and reveals significant growth and impact in the field. The study shows a steady increase in publications, indicating continuous growth and scholarly interest in forensic serology. Major institutions and authors play key roles, with outstanding contributions from institutions such as Virginia Commonwealth University and influential papers reflecting the field's development. The diverse literature and international collaboration emphasize the complex and multifaceted nature of the field (10). Citation metrics highlight the popularity of original texts, offering a detailed perspective on their impact on the research landscape. On the whole, this study demonstrates the dynamic development of forensic serology, and emphasizes the importance of continued research and collaboration to further the field's progress.

Authors' Contribution:

Dr. A.J. Pujari led the conceptualization, data analysis, and drafted the manuscript. Prof. Pujari supervised the study design, methodology, and provided critical revisions.

Financing

No external funding was received for this study.

Conflict of Interests

The authors declare no conflicts of interest.

Consent to Publication

All authors consent to the publication of this manuscript.

ORCID ID and authors' contribution

(A, B, C, D, E, F) Avinash J. Pujari

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of the article

REFERENCE

1. Tiago A da S, Cabral LJB, Seroconversion related to Human T-Cell Lymphotropic Virus (HTLV) in a blood bank: a bibliometric study. Res Soc [Internet]. 2022; Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26295>
2. Farooq M, Khan AU, El-Adawy H, Mertens-Scholz K, Bibliometric Analysis 1990-2019 [Internet]. academia.edu. Available from: <https://www.academia.edu/download/81262422/9324471.pdf>
3. Islam MA, Adeiza SS, Amin MR, Kaifa FH, A bibliometric study on Marburg virus research with prevention and control strategies [Internet]. Frontiers in Tropical [Internet]. frontiersin.org; 2023. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/ftd.2022.1068364/full>
4. Malgwi SA, Ogunsakin RE, Oladepo AD, A Forty-Year Analysis of the Literature on Babesia Infection (1982–2022): A Systematic Bibliometric Approach [Internet]. International Journal of [Internet]. mdpi.com; 2023. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/12/6156>
5. Ma J, Zhao K, Zhu Y, Xu W, Huang J, Bibliometric analysis of monoclonal antibodies for atherosclerosis. Hum Vaccines [Internet]. 2023; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21645515.2023.2266926>
6. Couvreur L de, Cobo MJ, Kennedy PJ, Ellis JT, Bibliometric analysis of parasite vaccine research from 1990 to 2019. Vaccine [Internet]. 2023; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X23011052>
7. Xia Y, Yao R, Zhao P, Tao Z, Zheng L, Zhou H, Publication trends of research on COVID-19 and host immune response: a bibliometric analysis [Internet]. Frontiers in public [Internet]. frontiersin.org; 2022. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.939053/full>
8. Maniu I, Maniu GC, Antonescu E, Duica L, Grigore N, SARS-CoV-2 Antibody Responses in Pediatric Patients: A Bibliometric Analysis [Internet]. Biomedicines. mdpi.com; 2023. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/5/1455>
9. Jiang L, Wang L, Zhang D, Liu Y, Chen D, Sepsis-related immunosuppression: a bibliometric analysis [Internet]. Journal of Thoracic [Internet]. ncbi.nlm.nih.gov; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10183514/>
10. Guo Y, Yang Y, Xu M, Shi G, Zhou J, Trends and developments in the detection of pathogens in central nervous system infections: a bibliometric study [Internet]. Frontiers in Cellular and [Internet]. frontiersin.org; 2022. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2022.856845/full>

Дослідження розвитку судової серології: бібліометричний аналіз за 23 роки

Avinash J. Pujari

Associate Professor, Department of Forensic Medicine and Toxicology,
MIMER Medical College, Talegaon Dabhade, Pune, Maharashtra, India.

Address for correspondence:

Avinash J. Pujari

Email: dravipujari@gmail.com

Анотація: це бібліометричне дослідження аналізує публікації з судової серології за період 2000–2023 років, використовуючи базу Scopus для визначення тенденцій публікацій, ключових авторів і впливових досліджень. Галузь демонструє значне зростання, опубліковано 201 науковий документ зі середньорічним приростом 4,89%. Основними учасниками є Virginia Commonwealth University та видатні дослідники, такі як Hanson EK і Juusola J. Аналіз виявляє різноманітність типів публікацій та впливові наукові роботи, підкреслюючи безперервний розвиток і необхідність міжнародної співпраці. До обмежень дослідження належать залежність від Scopus та мовна упередженість. Загалом, дослідження демонструє динамічний розвиток судової серології та важливість подальших наукових розвідок.

Ключові слова: Серологія; Бібліометричний аналіз; Публікація; Дослідження; Інформаційна наука; Вплив; Тенденція.



Copyright: © 2024 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access
article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.89-008.44-06:616.379-008.64]-036-053.2(477)»364»
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.61-68](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.61-68)

Received: March 28, 2024

Accepted: November 20, 2024

Morphofunctional transformation of pancreatic islets in immature rats on the 70-th day of experimental diabetes

Miskiv Vasyl¹, Kogut Anna², Zhurakivska Oksana¹, Kulinich-Miskiv Mariana³,
Antimis Olga¹, Dutchak Ulyana¹, Hrechyn Andriy¹, Pertsovich Vasyl¹

¹ Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

² Student of the 2nd year of «Medicine», Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

³ Department of Phthisiology and Pulmonology with a Course of Occupational Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Address for correspondence:

Miskiv Vasyl

E-mail: miskivv@gmail.com

+380979217969

Annotation: in studies conducted on animals using histological and electron-microscopic methods of study, analysis of the peculiarities of the reconstruction of pancreatic islets in 3-month-old rats on the 70-th day of the course of experimental diabetes was carried out. Because this period of diabetes in rats is a critical time to study morphofunctional changes, especially in immature rats, where the endocrine and metabolic systems are still developing and interacting with diabetes-induced changes. Ultrastructural features of the pancreas were studied under a PEM-125 K electron microscope at an accelerating voltage of 75 kV. Microphotography of the sample was performed using a Leica DM 750 light microscope and photographed using a digital SSD camera (Industrial digital camera UHCCD05100KPA-U-NA-N-C-SQ-NA). Morphometry was performed on micropreparations using the Bio Vision 4.1 program in automatic or manual mode, taking into account the magnification of objects. Structural changes at each stage of the study were analyzed in 50 fields of view on an area of 0.1 mm² of the studied sample. The obtained data were evaluated using parametric and nonparametric statistical methods. It was established that on the 70th day of experimental streptozotocin-induced diabetes, the average amount of pancreatic islets per 1 mm² probably decreases compared to control indicators and is (4.62±0.19) ($p<0.05$). The area of islets decreases to (5956.84±547.35) μm² ($p<0.001$), the same trend is characteristic of B-cells, the number of which decreased to (19.7±0.41) per 0.1 mm². It is experimentally proven that under conditions of diabetes mellitus there is a morphofunctional transformation of the parenchyma of the islets of the pancreas, manifested by the ultrastructural restructuring of the existing B cells, in which the nuclei change: they acquire small size, blurred contours due to the thinning up to the disappearance of the perinuclear space, a large amount of condensed chromatin in which a significant number of small vesicles is detected. The amount of condensed chromatin directly depends on the number of secretory granules in the cytoplasm – the more granules, the more condensed chromatin and the smaller the size of the nucleus. Thus, the introduction of streptozocin causes irreversible changes in the islets of the pancreas, namely their

cellular composition decreases by 21%, which is mainly due to a decrease in the number of Insulin cells. Along with this, existing cells are reconstructed in the direction of increasing their functional activity.

Keywords: [Pancreas](#); [Insulin-Secreting Cells](#); [Islets of Langerhans](#); [Blood Vessels](#); [Diabetes Mellitus](#).

Introduction

According to the International Diabetic Federation (IDF) by 2022, 537 million people in the world suffered from this pathology, of which more than 90% (more than 483 million patients) had type 2 diabetes mellitus (DM). According to IDF forecasts, by 2030 up to 643 million people, and by 2045 every eighth adult (about 783 million people) will live with DM, that is, a 46% increase in incidence is predicted [1]. In Ukraine there are about 1 million patients with DM, so the current situation with this pathology in the world and in Ukraine calls attention to the current state of the problem [2]. Analyzing data from the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine, at 2019 in Ukraine registered 207 383 patients with diabetes mellitus (data provided without taking into account the statistics of Crimea and the occupied territories of Donetsk and Luhansk regions), taking insulin preparations (58 954 – type 1 diabetes, 138 563 – type 2 diabetes, 9 886 – pediatric patients) [3]. As a result of the findings of the International Diabetic Federation, the prevalence of diabetes in Ukraine is 7.3%. The percentage of undiagnosed diabetes is 65% [4]. Diabetes is ranked 3rd in prevalence after cardiovascular diseases and cancer. According to World Health Organization, diabetes increases mortality by 2–3 times and shortens life expectancy [5]. The number of people with diabetes (20–79 years of age) in Ukraine is 2 million 325 thousand, of which 1,23 million have been diagnosed. These are the data of the 10th edition of the Diabetes Atlas of the International Diabetic Federation for 2021. It is worth noting that 90% have a type 2 DM. Diabetes is the cause of 6.7 million deaths in 2021, one person every 5 seconds. Approximately 44% of the adult population with diabetes (240 million people) are undiagnosed, almost 90% of them living in low- and middle-income countries. The prevalence of diabetes

in the population, on average, is 1-8.6%, and among children and adolescents about 0.1–0.3%, and taking into account the undiagnosed cases, in some countries the prevalence can reach 6% [6]. In Ukraine, more than 1 million patients with DM have been registered, another 2–3 million already have diabetes in the developmental stage, but do not suspect the presence of this disease [7].

Experimental models of diabetes in animals, especially rodents, are widely used to study the pathophysiology of diabetes. For example, a study [8] highlighted that STZ-induced diabetes in rats leads to selective beta-cell damage with subsequent islet atrophy and a marked reduction in islet mass. Day 70 of experimental diabetes in rats is a critical time point for studying morphofunctional changes, especially in sexually mature rats where the endocrine and metabolic systems are still developing. Puberty plays a critical role in how the pancreas and islets respond to diabetic conditions. Sexually mature rats develop an endocrine system that interacts with the changes caused by diabetes. Hormonal fluctuations, particularly those related to growth factors, estrogen, and testosterone, are thought to modulate the progression of diabetes and its effects on the pancreatic islets [9]. found that insulin-like growth factors (IGFs) play an important role in beta-cell survival and proliferation. In sexually mature rats, the absence of a fully developed IGF system can accelerate islet destruction in diabetic patients. Furthermore, [10] observed that sexually mature animals show a delayed compensatory response to insulin deficiency compared to sexually mature animals, suggesting that the hormonal environment affects the rate of islet degeneration.

Analyzing the literature available to us, we can confirm that the age characteristics of rats obviously affect the degree of islet transformation, probably due to the interaction

between hormonal development and the diabetic state. Future studies aimed at the role of puberty in the progression of diabetes may help to improve the understanding and strategies for the treatment of juvenile diabetes, and the issue of the course of experimental diabetes, in particular, the state of the endocrine part of the pancreas of immature rats, is poorly studied [11, 12].

The aim of the work was to establish the features of the structure of the pancreatic islets (PI) of the pancreas of 3-month-old rats, and their morphological transformation on the 70-th day of the development of experimental diabetes.

Material and methods

The work was carried out on 25 white nonlinear male rats weighing 40–80 g, 3 months of age, kept in compliance with all ethical requirements and in accordance with the provisions of the European Convention on the protection of vertebrate animals used for research and other scientific purposes (Strasbourg, 1986), the Law of Ukraine «On the protection of animals from cruel treatment» of December 15, 2009, Directive of the Council of Europe 86/609/EEC (1986). For the experiment animals were divided into two groups: 1 – intact (8 animals), 2 – experimental (17 animals), in which simulated experimental DM by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (SIGMA, USA) in 0.1 M citrate buffer pH 4.5 at a dose of 7 mg per 100 g of body weight [13] with the study of the structure of PI on the 70-th day of the experiment, of which 5 animals served as control. Ultrastructural features of the pancreas were studied under the electron microscope PEM – 125 K with an accelerating voltage of 75 kV. Microphotography of the sample was carried out with the help of the Leica DM 750 light microscope and photographed using the digital SSD – camera (Industrial digital camera UHCCD05100KPA-U-NA-N-C-SQ-NA). Morphometry was performed on micropreparates using the program «Bio Vision 4.1» in automatic or manual mode, taking into account the enlargement of objects. The structural changes at each stage of the study were analysed in 50 fields of vision on an area of 0.1 mm² of PI. The data obtained were evaluated using parametric and non-parametric statistical methods.

Results and discussion

Beginning of hyperglycemia leads to extensive damage to the islets, primarily through the destruction of beta cells. Studies have consistently demonstrated a reduction in the size and number of pancreatic islets in diabetic rats. For example, a study by authors [8] emphasized that STZ-induced diabetes in rats results in selective damage to beta cells, with subsequent islet atrophy and a marked reduction in islet mass.

It was found that the endocrine part of the pancreas of 3-month-old nonlinear rats male is represented by pancreatic islets, formed by accumulation of cells surrounded by thin layers of connective tissue, separating them from the exocrine part of the gland. Such islets have predominantly oval or round shape and uneven contours, the average number of pancreatic islets per 1 mm² of parenchyma is (13,62±0,43), and their diameter in animals of this age group is (39,6±0,48) μm, the area is (6754,05±566,31) μm². PI consist of endocrine cells, which on histological preparations look light against the background of a dark exocrine parenchyma. In the cytoplasm of endocrine cells there is a well-developed protein-synthesizing apparatus which includes: Golgi complex, granular endoplasmic reticulum and secretory granules. According to the properties, endocrine cells are divided into four main types: B cell, A cell, D cell, PP cell (Fig. 1).

By the 70th day, morphological changes in the islets of Langerhans are evident, with loss of beta cells leading to decreased islet size and a reduction in their cellular density. Microscopic analyses [14, 15] demonstrated increased fibrosis and disorganization within the islets, along with infiltration by immune cells, indicating ongoing autoimmune responses and chronic inflammation.

The main mass of PI in rats of this age are Insulin cells, which is 27.4±0.57 per 0.1 mm² (69.4%). They are mostly located in the center of PI, surrounding the course of blood vessels. These cells have a polygonal shape and are darker compared to other endocrinocytes (fig. 1).

At the ultrastructural level, the cytoplasm of B cells contains numerous secretory granules (SGs), which consist of a moderate electron-optic

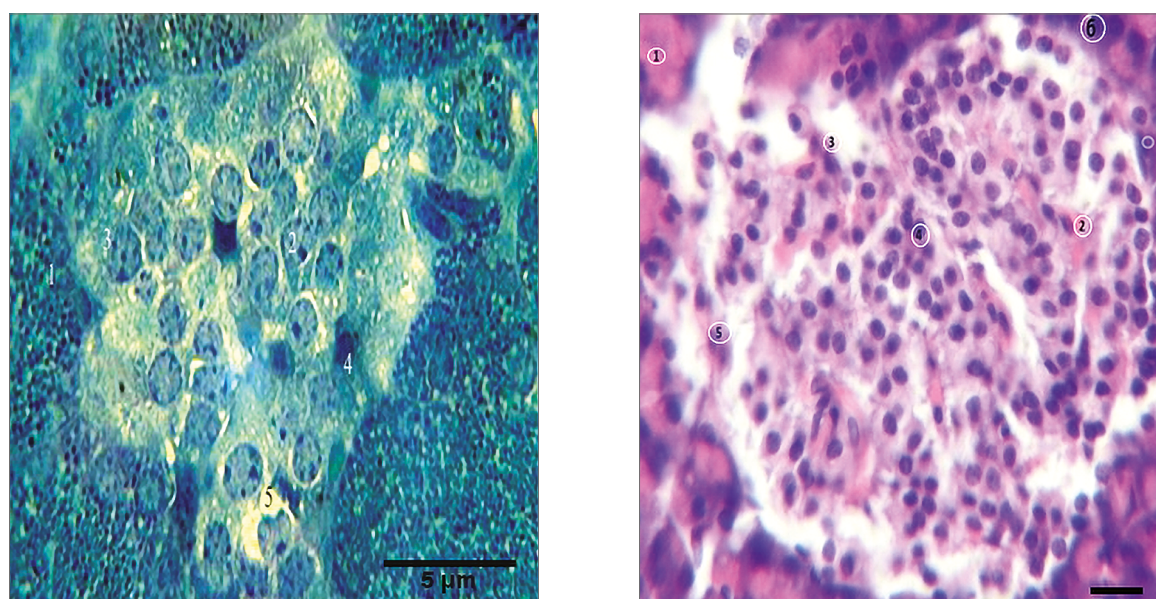


Fig. 1. Cellular composition of the pancreatic islet of a 3-month-old rat. A) Semi-thin cut, stained with toluidine blue. B) Hematoxylin-eosin staining.
1 – exocrinocytes; 2 – B cell; 3 – A cell; 4 – D cell; 5 – capillary of visceral type.

density of the matrix, a membrane and a wide light submembrane curve. In addition, the matrix of the granules is placed somewhat eccentrically. Such granules by the peculiarity we will call in the future secretory granules of the B- type.

Functional changes in insulin secretion
The functional capacity of pancreatic islets in diabetic rats is severely impaired. Insulin secretion, the primary function of beta cells, is greatly reduced or completely absent by day 70 of diabetes in many experimental models. Some researchers [16] observed that the remaining beta cells displayed altered insulin granules and impaired insulin secretion in response to glucose stimulation. This finding is supported by other studies [17] who showed that a prolonged hyperglycemic state results in beta-cell depletion with reduced responsiveness to glucose and other insulintropic stimuli. Glucagon cells make up 25% of the total number of endocrine cells (9.9 ± 0.37) per 0.1 mm^2 and are localized, as a rule, on the periphery (Fig. 1). Their sizes are smaller than those of insulin cells, and there is less heterochromatin in the nuclei. An imbalance between insulin and glucagon leads to increased hyperglycemia. Some researchers [18] highlighted the role of glucagon in worsening hyperglycemia by promoting hepatic glucose production, thus exacerbating the diabetic state in

rats. At day 70 of diabetes, sexually mature rats show a marked increase in the number and size of alpha cells compared to beta cells, indicating a change in islet cell composition. Studies [19] have confirmed alpha cell proliferation in diabetic rat models with increased glucagon secretion, contributing to dysregulation of glucose metabolism. Somatostatin cells in young rat islets are (0.26 ± 0.15) at 0.1 mm^2 , they are star-shaped and are located, mostly, on the periphery of the island, although they can also be found between B cells. Pancreatic polypeptide cells have a polygonal shape, located, mainly, on the periphery of the island between A cells. These cells are characterized by a well-developed granular endoplasmic reticulum and small SGs located along the cytoplasmic membrane. The average number of these cells in PI is (2.1 ± 0.16) per 0.1 mm^2 , that is, 5.2% of the total number of islet cells. On the 70-th day after the simulation of streptozotocin DM in each PI of 3-month-old rats, the decrease in the total number of cells is massive. The average amount of PI per 1 mm^2 significantly decreases compared to the control indicators and is (4.62 ± 0.19) ($p < 0.05$). The area of the islets decreases to (5956.84 ± 547.35) μm^2 ($p < 0.001$), the same trend is typical for B cells, the number of which decreased to (19.7 ± 0.41) on 0.1 mm^2 of the area of pancreatic islets, number

of A and PP cells decreasing respectively to (9.3 ± 0.12) and to (3.8 ± 0.11) on 0.1 mm^2 area of pancreas islands, and the amount of D cells is practically unchanged. Ultrastructurally in existing Insulin cells, the nuclei change: they have small sizes, blurred contours due to the disappearance of the perinuclear space, a large amount of condensed chromatin, in which a significant number of small vesicles are revealed (Figure 2). The content of condensed chromatin directly depends on the number of secretory granules in the cytoplasm – the more granules, the more condensed chromatin and the smaller the size of the nucleus. The organelles in the cytoplasm of such cells are not detected, except for certain fragments of the granular endoplasmic reticulum. Along with this, there are B cells with less SGs and «dark» cytoplasm. In these cells between secretory granules, mitochondria with vague crystals can be detected. The nuclei of such cells are larger, but in the areas of the location of heterochromatin, vesicles are determined, which are primarily detected in the peripheral condensed chromatin. Secretory granules differ from each other in both size and content – there are almost normal structure, separate with a pale core, some empty, there are reduced, there is – enlarged, somewhere defined A type SGs.

On the periphery of the islands in the Glucagon cells are first of all changes in the nuclei. The

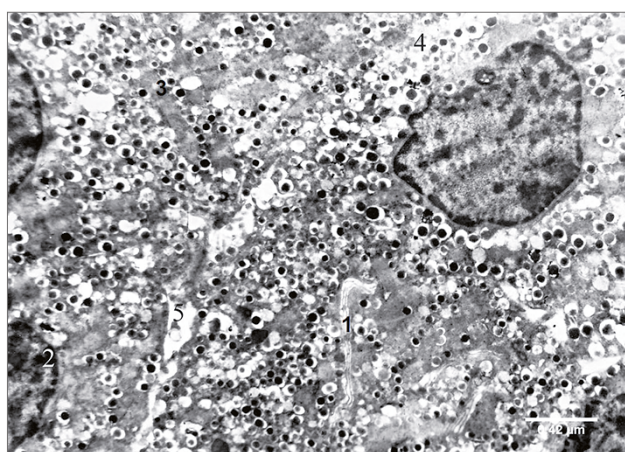


Fig. 2. Ultrastructure of the islet of a 3-month-old rat on the 10-th week of modeling streptozotocin DM

1 – granular endoplasmic reticulum;
2 – B cell nucleus; 3 – B cell cytoplasm; 4 – SGs;
5 – expanded intercellular gap.

structure of which does not correspond to the normal: they lose a rounded shape and acquire an irregular. In a condensed chromatin, the boundaries of which are blurred, vesicles are determined. The secretory granules do not have a clear lining, the illumination zone around the matrix of the secretory material granules is thin, the internal contents have different electron-optic density. SGs are absent around the nucleus and are located mainly on the periphery of the cytoplasm. Intercellular gaps sharply expand with the formation of uneven contours. In the cytoplasm mitochondria with preserved structure are determined.

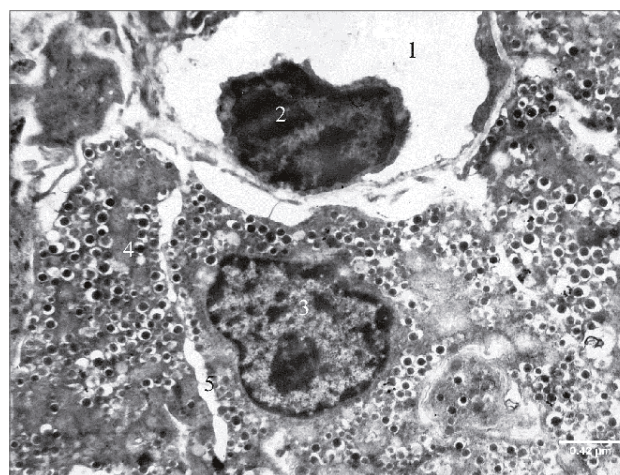


Fig. 3. Ultrastructure of the PI of a non-mature rat on the 70-th day after simulation of streptozotocin DM.

1 – capillary lumen; 2 – endotheliocyte nucleus;
3 – nucleus of A cell; 4 – secretory granules of the B-type; 5 – intercellular gap.

The cells located on the periphery of the islands contain secretory granules of both A-type and B-types, intercellular gaps- expanded.

The extrusion of the content of secretory granules occurs not only in the expanded pericapillary space, but also in locally expanded intercellular gaps (Figure 3).

Conclusion

Therefore, the introduction of streptozotocin causes irreversible changes in the pancreatic islets of the drug, namely their cellular composition decreases by 21%, which is mainly due to a decrease in the number of B cells. Along with this, existing cells are reconstructed in the direction of increasing their functional activity.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest in this publication.

Consent to publication

All authors gave their consent for the publication of this manuscript.

ORCID ID and authors' contribution

[0000-0002-3924-1544](#) (A, B, C, D) Miskiv Vasyly

(A, F) Kogut Anna

[0000-0002-1041-4237](#) (B, C, E, F) Oksana Zhurakivska

[0000-0001-6091-5438](#) (B, F) Kulinich-

Miskiv Mariana

[0000-0001-6040-8137](#) (D, E, F) Antimis Olga

[0000-0002-3715-5650](#) (E, F) Dutchak Ulyana

[0009-0003-8865-135X](#) (C, D, E) Hrechyn

Andriy

[0000-0002-9491-6292](#) (C, E, F) Pertsovykh

Vasyly

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

REFERENCES

1. Bondareva OO. Clinical and pathogenetic characteristics of acute coronary syndrome in type 2 diabetes: Optimization of prognostic-modifying therapy [dissertation]. Ivano-Frankivsk: Ivano-Frankivsk National Medical University; 2022. Available from: <https://www.uacademic.info/ua/document/0824U001338>
2. Karabut LV, Matviichuk OP. Diabetes mellitus as a disease of civilization. In: Modern achievements in pharmaceutical technology. Conference materials. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2023. p. 115. Available from: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/30817/1/115.pdf>
3. Aliyev RB. Epidemiology of metabolic syndrome and concepts of its development. Ukr J Med Biol Sports. 2022;7(5):39. <https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.008>
4. Koltunova MO, Podkolzina NV. Organizational approaches to drug provision for patients with type I and II diabetes under the «Available Medicines» program. In: II International Scientific and Practical Distance Conference «Modern Aspects of Drug Development»; 2021. p. 132–133.
5. Burlaka IS, Kudriavtseva TO. Type II diabetes mellitus and dietary fats. In: Modern trends aimed at preserving human health: Collection of scientific papers. Vol. 4. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2023. p. 130–134. Available from: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/30319/1/Збірник%20статей%20Сучасні%20тенденції%20спрямовані%20на%20збереження%20здоров'я%20людини%2020-21.04.2023.pdf>
6. Lugova D. Modern methods for glucose determination in endocrinological patients [thesis]. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2023. Available from: <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/29746>
7. Savka II, Savka TB. Mechanisms of structural organization changes in organs and their vessels under diabetes mellitus conditions. Ukr J Med Biol Sports. 2020;5(2):36–42. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.02.036>
8. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia. 2008;51(2):216–226.
9. Lingohr MK, Buettner R, Rhodes CJ, White MF. The role of insulin-like growth factor I signaling in beta-cell survival and regeneration. J Mol Endocrinol. 2002;29(3):117–131.
10. Hughes SD. Influence of sexual maturity on pancreatic islet response in diabetes. Horm Metab Res. 2000;32(12):528–533.
11. Vodolozhskyi ML, Sydorenko TP, Fomina T-V, Koshman T-V. Current issues and trends in scientific research on «Childhood Diabetes». Endocrinology. 2019;24(2):153–158. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2019.24-2.153>
12. Nazari A, Mohammadi F, Shafiei E, Najafi R, Abdal K. Cross-sectional study of DMFT index in children and adolescents (9-18 years old) with type 1 diabetes, compared with healthy children in Ilam in 1399. Iran J Pediatr Dent. 2022;17(2):47–54. Available from: <http://jiapd.ir/article-1-351-en.html>
13. Zhurakivska OYa, Bodnarchuk YuV, Kostitska IO, Kindrativ YeO, Andriiv AV, Zhurakivskyi VM, et al. Morphofunctional characteristics of the liver in rats at the early stages of streptozotocin diabetes development using cluster analysis. Probl Endocr Pathol. 2021;75(1):84–96. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.1.11>
14. Guvener N. Changes in pancreatic tissue in experimental diabetes mellitus. J Pancreas. 1999;4(3):108–114.
15. Sandikci M, Karagenc L, Yildiz M. Changes in the pancreas in experimental diabetes and the effect of lycopene on these changes: Pdx-1, Ngn-3, and Nestin expressions. Anat Rec (Hoboken). 2017;300(12):2200–2207. <https://doi.org/10.1002/ar.23687>

16. Katsumata K, Katsumata Y, Yamada M. Insulin secretion and islet morphology in diabetic rats. *Endocrinology*. 1992;131(4):1687–1694.
17. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. β -cell failure in type 2 diabetes: Postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1751–1758. <https://doi.org/10.2337/dc14-0396>
18. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1802–1812. <https://doi.org/10.1172/JCI29103>
- 19 Kaido T, Yamaoka M, Kanatani Y, Fukuda Y, Kondo T. Alpha-cell hyperplasia in pancreatic islets of diabetic rats. *Pancreas*. 2004;29(1):30–36.

Морфофункціональна трансформація панкреатичних островців у нестатевозрілих щурів на 70 добу експериментального цукрового діабету

Міський Василь¹, Когут Анна², Жураківська Оксана¹, Кулинич-Міський Мар'яна³, Антимис Ольга¹, Дутчак Уляна¹, Гречин Андрій¹, Перцович Василь¹

¹ Кафедра анатомії людини, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна.

² Студент 2 курсу «Лікувальна справа», Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна.

³ Кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна.

Address for correspondence:

Miskiv Vasyi

E-mail: miskivv@gmail.com

+380979217969

Анотація: У дослідженнях проведених на тваринах з використанням гістологічних та електронно-мікроскопічного методів дослідження проведено аналіз особливостей перебудови панкреатичних островців у щурів 3-х місячного віку на 70 добу перебігу експериментального цукрового діабету. Оскільки саме даний період діабету у щурів є критичним моментом для вивчення морфофункціональних змін, особливо у нестатевозрілих щурів, де ендокринна та метаболічна системи все ще розвивається та взаємодіє зі змінами, викликаними діабетом.

Ультроструктурні особливості підшлункової залози вивчали під електронним мікроскопом ПЕМ – 125 К при прискорювальній напрузі 75 кВ. Мікрофотографію зразка проводили за допомогою світлового мікроскопа Leica DM 750 і фотографували за допомогою цифрової SSD – камери (Industrial digital camera UHCCD05100KPA-U-NA-N-C-SQ-NA). Морфометрію проводили на мікропрепаратах за програмою «Bio Vision 4.1» в автоматичному або ручному режимі з урахуванням збільшення об'єктів. Структурні зміни на кожному етапі дослідження аналізували в 50 полях зору на площі 0,1 мм² досліджуваного зразка. Отримані дані оцінювали за допомогою параметричних і непараметричних статистичних методів.

Встановлено, що на 70 добу експериментального стрептозотоциніндукованого цукрового діабету середня кількість ПО на 1 мм² вірогідно знижується порівняно з контрольними показниками і становить (4,62±0,19) ($p<0,05$). Площа островців зменшується

до $(5956,84 \pm 547,35)$ мкм² ($p < 0,001$), така ж тенденція характерна для В-клітин, кількість яких зменшилася до $(19,7 \pm 0,41)$ на 0,1 мм².

Експериментально доведено, що за умов цукрового діабету спостерігається морфо-функціональна трансформація паренхіми острівців підшлункової залози, що проявляється ультраструктурною перебудовою існуючих В-клітин, у яких змінюються ядра: вони набувають невеликих розмірів, нечітких контурів за рахунок витоншування аж до зникнення перинуклеарного простору, великої кількості конденсованого хроматину, в якому виявляється значна кількість дрібних везикул. Кількість конденсованого хроматину прямо залежить від кількості секреторних гранул в цитоплазмі – чим більше гранул, тим більше конденсованого хроматину і тим менші розміри ядра.

Отже, введення стрептозоточину викликає незворотні зміни в панкреатичних острівцях підшлункової залози, а саме: на 21% зменшується їх клітинний склад, що в основному обумовлено зменшенням числа В-клітин. Поряд з цим існуючі клітини перебудовуються в напрямку підвищення їх функціональної активності.

Ключові слова: підшлункова залоза, В-клітини, острівці підшлункової залози, кровоносні судини, цукровий діабет.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 617.753.2-06:616.89-008.44]:303.4

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.69-76](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.69-76)

Received: October 02, 2024

Accepted: January 10, 2025

Nosogenies in patients with myopia: clinical and psychological features

Drozdov Volodymyr

British Ophthalmological Center, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Drozdov Volodymyr

E-mail: vladimirandco@gmail.com

+380676347198

Abstract: *nosogenies, as a category of the International Classification of Diseases, define distress or emotional disorder that interferes with a person's social functioning and occurs in the presence of significant stress (or disease). The aim of the work was to determine the prevalence, clinical and psychological features of nosogenies in myopia. Affective disorders (mood disorders) were detected in 20.5% of people with myopia: mild depressive episode (9.0%), dysthymia (11.5%); in 65% – neurotic disorders related to stress and somatoform disorders: mixed anxiety-depressive disorder (11.0%), neurasthenia (55.5%), hypochondriac disorder (11.0%); in 2.0% – persistent personality changes not related to brain damage or disease: other persistent personality changes (2.0%). To study the personality characteristics of patients with myopia, we used the «Methodology of Multifaceted Personality Research». The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Mathematical processing of the study results was performed using mathematical statistics methods. It was found that individuals with affective disorders were characterized by hypochondria, significant attention to their own health, impulsive behavior, anxiety, insecurity, difficulties in interpersonal interaction, and a focus on the world of internal experiences. Patients with myopia and neurotic disorders were characterized by a focus on their own health, lability and emotional instability, affective rigidity, lack of caution and prudence in actions, optimism, an active life position, high self-esteem, and a sufficient level of sociability. Patients with myopia and personality changes were characterized by pessimism, a tendency to introversion and skepticism, impulsiveness and uncontrolled behavior, individualism, originality of interests, and a decrease in general activity.*

Keywords: [Adaptation](#), [Biological](#); [Personality](#); [Pathology](#); [Myopia](#); [Mental Health](#); nosogenies.

Introduction

Nosogenia is a diagnostic category of the International Classification of Diseases that defines a state of distress or emotional disorder that interferes with the social functioning and productivity of an individual and occurs during the period of adaptation to significant changes in lifestyle or in the presence of stressful events [1].

The formation of nosogenies involves the semantics of the disease, clinical (features of the course of the underlying disease, comorbid mental pathology), constitutional (personality disorders, accentuations of their character), social (level of education, material security) and demographic (gender, age) factors. There is an opinion in the literature that when analyzing the formation of nosogenies, it is necessary to take into account

the prevalence of ideas about the favorable and unfavorable prognosis of a somatic disease [2, 3].

The possibility of nosogenies manifesting significantly increases in the presence of personality disorders. Nosogenies are most often formed in patients with such types of personality disorders as hysterical, obsessive-compulsive, affective, schizoid, and paranoid [4, 5]. Establishing the relationship between personal predisposition and the formation of nosogenies is a complex and poorly studied problem. Its analysis is complicated by differences in methodological approaches – psychological (psychoanalytic) and neurobiological on the one hand, and clinical – on the other [2, 3].

Aim

The aim is to determine the prevalence, clinical and psychological features of nosogenies in myopia.

Materials and methods

200 patients with myopia were examined at the British Ophthalmological Center in Kyiv. The clinical diagnosis of myopia was established by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 827 dated 08.12.2015 [6], IMI – Clinical Management Guidelines Report [7], Myopia control strategies recommendations from the 2018 WHO/IAPB/BHVI Meeting on Myopia [8]. All the studies were conducted according to implemented guidelines in consideration of GCP-ICH and the Declaration of Helsinki [9]. All patients signed the «Informed Voluntary Consent of the Patient for Diagnostics, Treatment and Operation and Analgesia» [10].

The inclusion criteria for the study were: patients with mild, moderate or high myopia combined with mild myopic astigmatism; absence of any type or degree of amblyopia, strabismus, and opacities of the optical media; constant use of optical correction.

Exclusion criteria were: a history of bacterial, viral or fungal corneal disease in patients with myopia; keratoconus or keratoglobus; corneal dystrophy; congenital cataract; corneal or vitreous opacity that reduces visual acuity; glaucoma and diseases of the macular area of the retina or optic nerve of any etiology.

200 patients with moderate myopia and mild myopic astigmatism in both eyes were examined.

58 men and 142 women aged $29,3 \pm 0,44$ years participated in the study. Independent distance visual acuity of the patients was $0,13 \pm 0,011$ IU, and the maximum corrected visual acuity was $0,87 \pm 0,10$ IU. The optical indicators of the eye were determined in conditions of cycloplegia using autorefractometry. Spherical refraction was $-3,39 \pm 0,126$ Dptr., and cylindrical – $-0,65 \pm 0,035$ Dptr; length of the anterior-posterior axis of the eye – $25,06 \pm 0,059$ mm; thickness of the cornea in the central point – $545,87 \pm 1,55$ μ m.

To study the personality characteristics of patients with myopia, we used the «Methodology of Multifaceted Personality Research» [11]; we determined the corrective indicators (L, F, K), Hs-hypochondria, D-depression, Hy-hysteria, Pd-psychopathy, Mt-masculinity-femininity, Pa-paranoia, Pt-psychasthenia, Sc-schizoidity, Ma-hypomania, Si-social introversion.

Mathematical processing of the research results was carried out using the methods of mathematical statistics. The statistical description of the research indicators was carried out using the methods of primary statistical analysis [12]. With their help, the arithmetic mean (M) and the error of the arithmetic mean (m) of indicators were determined, as well as the distribution of indicators for normality was studied. The Shapiro-Wilk test was used to check the distribution of indicators for normality. It was established that at the significance level of 0,05 the distribution of most indicators is different from normal. An analysis of the distribution was carried out for each studied criterion. Student's t-test was used to assess differences in sample populations that had a «normal» distribution. For populations whose distribution differed from the «normal» U-test according to the Mann-Whitney method was used. When the distribution of quantitative signs was different from normal, the median and interquartile range were determined (Me (25,0 %; 75,0 %)).

Results

When studying the mental status of people with myopia, we identified a certain typology of nosogenies present in them:

I. Affective disorders (mood disorders) – 41 people (20,5%):

1. Mild depressive episode, F 32.0 (43,9%).

2. Dysthymia, F 34.1 (56,1%).

II. Neurotic disorders associated with stress and somatoform disorders – 130 people (65%):

1. Mixed anxiety-depressive disorder, F 41.2 (16,9%).

2. Neurasthenia, F 48.0 (66,2%).

3. Hypochondriasis, F 45.2 (16,9%).

III. Persistent personality changes not related to brain injury or disease – 4 individuals (2,0%):

1. Other persistent personality changes, F 62.8 (100%).

Dysthymia was found in 11,5% of myopic patients. In these individuals, the disease arose after an affective episode and a sub depressive mood was observed for several years. The relationship between individual phases of mild depression and periods of normal state varied considerably, the presence of periods of depressive mood lasting at least 2 years being essential. During these two years, episodes of pronounced depression periodically appeared, when patients had a decrease in energy and activity, insomnia, feelings of inferiority, difficulty concentrating, a decrease in the desire to engage in everyday activities, a feeling of hopelessness or despair, a pessimistic view of

the future, and a lack of desire to communicate.

Patients with myopia and dysthymia are characterized by hypochondriasis, excessive self-control, increased orientation to normativity, excessive attention to one's health (increase on the Hs-hypochondria scale), impulsive, poorly controlled behavior (increase on the Pd-psychopathy scale), dominance and tendency to rivalry in interpersonal relationships, a masculine lifestyle, strength and endurance in men and excessive emotionality, the desire to be protected in women (decrease on the Mt-masculinity-femininity scale). They were also characterized by excessive timidity, anxiety, insecurity, conformity, and distrust (decrease on the Pt-psychasthenia scale), difficulties in interpersonal interaction, and an orientation to the world of internal experiences (increase on the Si-introversion scale) (Table 1).

Mixed anxiety-depressive disorder was diagnosed in 11,0% of people with myopia. In such patients, anxiety was caused not only by certain situations or objects, in connection with which they tried to avoid such situations or felt fear in them. Sometimes the patients attention was focused on somatic symptoms (decreased vision), anxiety was often accompanied by fear,

Table 1. Personality characteristics of patients with myopia and dysthymia, mixed anxiety-depressive disorder and other persistent personality changes

Indicators of personal characteristics	Patients with myopia			
	all	with nosogenies		
		dysthymia	other lasting personality changes	mixed anxiety-depressive disorder
Hs-hypochondria	64 [56; 73]	56 *** [62; 69]	65 *** [60,5; 68,25]	65 *** [58; 83]
D-depression	56 [48,75; 64]	55 *** [51; 61,25]	76,5 *** [72,5; 78]	69 *** [63; 75]
Hy-hysteria	61 [53;67,25]	57 *** [52; 63,25]	61 [52; 71,5]	65 *** [54; 68]
Pd-psychopathy	57 [52; 66]	59 ** [52;63,5]	65 *** [63,75; 69,76]	65,5 *** [55; 74]
Mt-masculinity-femininity	47 [40; 56]	50 [38; 64,75]	59 [52,75; 60,75]	42 * [36; 58]
Pa-paranoia	56 [46; 64]	52 ** [46,5; 59,5]	58 [56; 60,5]	63,5 *** [58; 82]
Pt-psychasthenia	47,5 [38; 58]	49 *** [40,5; 61]	69 [61; 76]	56,5 *** [46; 65]
Sc-schizoidity	53 [43; 66]	51 *** [44,25; 60]	66 *** [59,5; 72]	71 *** [60; 75]
Ma-hypomania	55 [47; 61]	54 [47; 58]	55,5 [51,75; 58]	54 [47; 60]
Si-social introversion	54 [47;61]	54 *** [52,5; 61]	64 *** [58,75; 69,5]	65 *** [56; 73]

Note: comparison was made between groups with and without nosogenia

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

and even the thought of possible complications caused anticipatory anxiety. Symptoms of anxiety and depression were present in the clinical picture of these patients, but without clear dominance.

Individuals with myopia and mixed anxiety-depressive disorder were characterized by pessimism, dissatisfaction, anxiety, hyposthenic type of reaction (increase on the D-depression scale), tendency to introversion, skepticism, lack of spontaneity in social interaction (decrease on the Hy-hysteria scale), impulsive, poorly controlled behavior (increase on the Pd-psychopathy scale), affective rigidity, tendency to pedantry, rivalry, and getting stuck on negative experiences (increase on the Ra-paranoia scale), excessive timidity, anxiety, insecurity, conformity, distrust (decrease on the Pt-psychasthenia scale), difficulties in interpersonal interaction, turning mainly to the world of subjective experiences (increase on the Si-introversion scale).

A mild depressive episode was diagnosed in 9,0% of patients with myopia. These individuals had a persistently depressed mood, loss of energy, activity, and ability to enjoy. They were characterized by early morning awakenings and worsening depression, pronounced psychomotor retardation, loss of appetite, body weight, and sexual desire. Despite the persistently depressed mood, the patients continued their daily activities and performed all their duties. Pathologically pronounced depressive mood did not depend on circumstances, persisted throughout the day without change, and lasted for at least 2 weeks. The leading symptoms of this disorder, in addition to bad mood, were a decrease in interest in professional and everyday activities, loss of the ability to get pleasure from them, decreased energy and increased fatigue during physical and mental efforts, decreased self-esteem and loss of self-confidence, unreasonable self-blame and inadequate feelings of guilt, decreased concentration and indecision.

Individuals with myopia and a mild depressive episode were characterized by pessimism (increase on the D-depression scale), affective rigidity, a tendency to pedantry, rivalry, and getting stuck on negative experiences (increase on the Ra-paranoia scale), lack of

caution and prudence in actions, special pedantry in matters of morality, nonconformity and egocentrism (decrease on the Pt-psychasthenia scale), individualism, originality of interests, unpredictability of actions, irrational approach to solving problems, detachment from reality (increase on the Sc-schizoidity scale), decreased love for life and general activity (decrease on the Ma-hypomania scale), difficulties in interpersonal interaction, immersion mainly in the world of subjective experiences (increase on the Si-introversion scale) (Table 2).

Neurasthenia was suffered by 55,5% of people with myopia. This disorder in the examined patients manifested itself in two forms. In some people, the leading complaints were increased fatigue during mental exertion, which reduced their professional productivity or impaired their ability to perform everyday tasks. Manifestations of mental fatigue were most often associated with unpleasant interference, distracting associations or memories, impaired concentration or general inefficiency of thinking. Other patients were more concerned about physical weakness, exhaustion at the slightest effort, muscle pain, and inability to relieve tension. All patients with neurasthenia complained of dizziness, tension headaches, a feeling of general instability, concern due to mental or somatic discomfort, irritability, anhedonia, depressed mood and anxiety, and sleep disturbances. They were unable to relieve severe mental or physical fatigue even after rest or entertainment.

Individuals with myopia and neurasthenia were characterized by excessive attention to their own health (increase on the Hs-hypochondria scale), desire to impress others (decrease on the D-depression scale), lability and emotional instability (increase on the Hy-hysteria scale), affective rigidity, tendency to pedantry, rivalry and getting stuck in negative experiences (increase on the Pa-paranoia scale), desire to overcome obstacles, dominance and tendency to rivalry in interpersonal relationships in men, softness, cordiality, passivity and restraint of behavior in women (decrease on the Mt-masculinity-femininity scale). Typical were also the lack of caution and prudence in actions, special pedantry in matters of morality, non-conformity and

Table 2. Personality characteristics of patients with myopia without nosogenia and with neurasthenia, hypochondriac disorder and mild depressive episode

Indicators of personal characteristics	Patients with myopia			
	with nosogenies			without nosogenies
	neurasthenia	hypochondriac disorder	mild depressive episode	
Hs-hypochondria	64 *** [58; 73]	78 *** [74; 84]	56 ** [50; 64]	50 [47; 85]
D-depression	51 [43; 57]	70 *** [65; 75]	58,5 *** [53; 65]	49 [47; 53]
Hy-hysteria	63 *** [55; 70]	67,5 *** [63; 72]	61 *** [53; 65]	49 [48; 53]
Pd-psychopathy	57 *** [52; 64]	64 *** [57; 74]	62 *** [52; 69]	52 [48; 57]
Mt-masculinity-femininity	45 *** [40; 53]	46 * [34; 59]	42 *** [38; 53]	53 [50; 59]
Pa-paranoia	57 *** [46; 64]	57 *** [52; 67]	64 *** [54; 66]	46 [42; 54]
Pt-psychasthenia	44 *** [36; 55]	55,5 *** [48; 62]	48 *** [42; 53]	36 [29; 44]
Sc-schizoidity	52 *** [44; 60]	57 *** [49; 74]	57,5 *** [47; 70]	40 [38; 45]
Ma-hypomania	55 [47; 66]	57 ** [50; 66]	55 [47; 60]	53 [47; 58]
Si-social introversion	52 [44; 59]	60 *** [56; 65]	51 [47; 61]	51 [42; 52]

Note: comparison was made between groups with and without nosogenia

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

egocentrism (decrease on the Pt-psychasthenia scale), optimism, active life position, high self-esteem, emotional immaturity, sthenic type of reaction (an increase on the Ma-hypomania scale), a sufficient level of sociability (decrease on the Si-introversion scale).

Hypochondriac disorder was found in 11,0% of people with myopia. These patients were convinced that they had a serious disease with a progressive course, and constantly presented many somatic complaints. They often explained normal sensations and phenomena as pathological or unpleasant and often focused attention on the eyes. The persistent conviction in their somatic diseases and the search for corresponding symptoms, constant concern about possible ugliness or deformation caused discomfort or interfered with normal life, forced patients to seek medical help from different doctors or to seek additional functional examinations.

Individuals with myopia and hypochondriasis were characterized by hypochondria, rigidity, excessive control, significant orientation to normativity, excessive attention to one's physical condition (an increase on the Hs-hypochondria scale), pessimism, dissatisfaction, anxiety, hypo-

sthenic type of experiences (increase on the D-depression scale), affective rigidity, a tendency to pedantry, rivalry and getting stuck in negative experiences (increase on the Pa-paranoia scale), individualism, originality of interests, the unpredictability of actions, irrational approach to solving problems, detachment from reality (an increase on the Sc-schizoidity scale), decrease in vital tendencies and general activity (decrease on the Ma-hypomania scale), difficulties in interpersonal interaction, turning mainly towards subjective experiences (increase on the Si-introversion scale).

Other persistent personality changes were diagnosed in 2.0% of myopic patients. These patients constantly felt tense, were haunted by difficult premonitions, were unsure of their safety and their situation, and felt inferior. At the same time, they felt an acute need to be liked by other people, really wanted to be accepted by them, and painfully experienced rejection and criticism. They limited the number of personal attachments and avoided certain types of activities, considering ordinary everyday situations dangerous. These patients were characterized by constant internal experiences, and their behavior significantly deviated from the

«normal» in a given social environment. This was manifested in like perception and interpretation of various phenomena, people, or events, in the formation of attitudes towards themselves and others, as well as the image of their own «I» and the images of other people, in emotional control over impulsivity and the desire to satisfy their own needs, in the style or means of regulating interpersonal interaction.

Behavioral disorders were manifested in the fact that it was maladaptive, and inflexible in a wide range of personal and social situations and remained so, starting from a young age. These patients constantly felt tension and bad forebodings, were confident in their unadaptability to life, social inadequacy, unattractiveness and inferiority, and constantly felt the threat of becoming an object of criticism or becoming an outcast in social situations. They even tried not to contact people if they were not sure of their positive attitude towards them, they created certain restrictions for themselves, tried to ensure their physical safety, and avoided social and professional activity.

Patients with myopia and other persistent personality changes were characterized by hypochondria, excessive self-control and attention to one's health (an increase on the Hs-hypochondria scale), pessimism, dissatisfaction, tendency to worry, hyposthenic type of reaction (increase on the D-depression scale), tendency to introversion, skepticism, insufficient spontaneity in social interaction (decrease on the Nu-hysteria scale), dissatisfaction with life, belonging to a certain social group or position in it, a sense of one's inadequacy, experiencing injustice or misunderstanding on the part of others (increase on the Pd-psychopathy scale). They were also characterized by efforts to overcome obstacles, dominance and a tendency to rivalry in interpersonal relationships – for men and softness, cordiality, passivity and restraint of behavior – for women (decrease on the Mt-masculinity-femininity scale), impulsivity, uncontrolled behavior (increase on the Pt-psychasthenia scale), individualism, originality of interests, unpredictability of actions, irrational approach to solving problems, detachment from reality (increase on the Si-

introversion scale), decrease in life-loving tendencies and general activity (decrease on the Ma-hypomania scale).

Discussion

A recent study showed that myopic patients had low scores on goal-directedness, empathy, willingness to help, compassion, and willingness to cooperate, indicating that individuals with refractive errors are less compassionate and more egocentric [13]. This study also showed that individuals with myopia and astigmatism are more dependent, helpful, and independent than normal myopic patients [13]. A recent study suggested that temperament and character are influenced not only by the presence of refractive error but also by the type of refractive error [13]. A recent study assessed five different personality traits (introversion, agreeableness, conscientiousness, neuroticism, and openness) in myopic individuals and found that the more myopic the patients, the more they were prone to conscientiousness, introversion, and closed-mindedness [14]. If we analyze a person with myopia using the Eysenck questionnaire, then no relationship was found between such traits as psychoticism, extraversion neuroticism, and refractive status [15]. Our results significantly expand the knowledge about the prevalence of mental and behavioral disorders in patients with myopia, because the data available in the literature to date are extremely limited and contradictory.

The results of the study were obtained by the authors during the research work of the Department of Ophthalmology of National Medical University named after O.O. Bogomolets of the Ministry of Health of Ukraine «Improving diagnosis and treatment of pathology of the retina and optic nerve vascular, traumatic and endocrine genesis» (state registration № 0120U100810; term: 2021-2023 years).

Funding

This article did not receive financial support from a government, non-governmental or commercial organization.

Conflict of interest

The author declares that there are no potential or apparent conflicts of interest related to the manuscript.

Consent to publication

The author has reviewed the manuscript and has consented to its publication.

ORCID ID and author contributions

[0000-0001-6565-5858](https://orcid.org/0000-0001-6565-5858) (A, B, C, D, E, F)

Drozdov Volodymyr

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

REFERENCES

1. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), 2019. <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases>
2. Ali SG, Wang X, Li P, Jung Y, Bi L, Kim J, Chen Y, Feng DD, Magnenat Thalmann N, Wang J, Sheng B. A systematic review: Virtual-reality-based techniques for human exercises and health improvement. *Front Public Health*. 2023 Mar 23;11:1143947. doi: 10.3389/fpubh.2023.1143947.
3. Zhu X, Meng J, Han C, Wu Q, Du Y, Qi J, Wei L, Li H, He W, Zhang K, Lu Y. CCL2-mediated inflammatory pathogenesis underlies high myopia-related anxiety. *Cell Discov*. 2023 Sep 12;9(1):94. doi: 10.1038/s41421-023-00588-2.
4. Liu Y, Liu Y, Zhang W, Xue ZQ, Zhang FX, Xu WG, Zhuang WJ. Screening of genes interacting with high myopia and neuropsychiatric disorders. *Sci Rep*. 2023 Oct 26;13(1):18347. doi: 10.1038/s41598-023-45463-y.
5. Ou YN, Ge YJ, Wu BS, Zhang Y, Jiang YC, Kuo K, Yang L, Tan L, Feng JF, Cheng W, Yu JT. The genetic architecture of fornix white matter microstructure and their involvement in neuropsychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2023 May 26;13(1):180. doi: 10.1038/s41398-023-02475-6.
6. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny «Unifikovannyi klinichnyy protokol pervynnoyi, vtoryynnoyi (spetsializovanoyi), tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy porushennya refraktsiyi ta akomodatsiyi: miopiya, hipermetropiya, astygmazm, anizotropiya, presbiopiya, porushennya akomodatsiyi, ambliopiya, keratokonus, kontaktna korektsiya zoru» vid 08.12.2015 № 827 URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_827_ykpm_d_porref.pdf (in Ukrainian)
7. Gifford, K., Richdale, K., Kang, P., Aller, Th., Lam, C., Liu, M., Michaud, L., Mulder, J., Orr, J., Rose, K., Saunders, K., Seide D., Tideman, W., Sankaridurg, P. IMI – Clinical Management Guidelines Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:M184–M203. URL: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25977>
8. Ang M., Flanagan J., Wong Ch., Müller A., Davis A., Keys D., Resnikoff S., Jong M., Wong T., Sankaridurg P. Review: Myopia control strategies recommendations from the 2018 WHO/IAPB/BHVI Meeting on Myopia. *British Journal of Ophthalmology*. 2020;104:1482-1487. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-315575>
9. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20): 2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
10. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny «Pro zatverdzhennya form pervynnoyi oblikovoyi dokumentatsiyi ta Instruktsiyi shchodo yikh zapovnennya, shcho vykorystovuyut'sya u zakladakh okhorony zdorov'ya nezalezno vid formy vlasnosti ta pidporyadkuvannya» vid 14 lyutoho 2012 roku N 110. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/RE20974Z.html (in Ukrainian)
11. Berezin F. B., Miroshnikov M. P., Sokolova Ye. D. (2011). Metodologiya mnogogrannogo issledovaniya lichnosti (in Russian).
12. Babak V.P., Biletskiy A. YA., Pristavka O.P., Pristavka P.O. (2001). Obrabotka dannykh yavlyayetsya statisticheskoy. K.: MIVVTS, 388 (in Ukrainian).
13. Kalkan Akcay E, Canan F, Simavli H, Dal D, Yalniz H, Ugurlu N, Gecici O, Cagil N. Effect of refractive error on temperament and character properties. *Int J Ophthalmol*. 2015 Feb 18;8(1):72-6. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.13.
14. Lauriola M. Psychological correlates of eye refractive errors. *Personality and Individual Differences*. 1997 Nov 23; 5: 917-20. [doi.org/10.1016/S0191-8869\(97\)00087-1](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(97)00087-1)
15. Bullimore MA, Conway R, Nakash A. Myopia in optometry students: family history, age of onset and personality. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1989 Jul;9(3):284-8. doi: 10.1111/j.1475-1313.1989.tb00907.x. PMID: 2622669.

Нозогенії у хворих на міопію: клінічні та психологічні особливості

Дроздов Володимир

Британський офтальмологічний центр, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Drozдов Volodymyr

E-mail: vladimirandco@gmail.com

+380676347198

Анотація: нозогенії, як категорія Міжнародної класифікації хвороб, визначає дистрес чи емоційний розлад, що перешикоджає соціальному функціонуванню особи та виникає при наявності значного стресу (або захворювання). Метою роботи було з'ясування поширеності, клінічних та психологічних особливостей нозогеній при міопії. У 20,5% осіб з міопією було виявлено афективні розлади (розлади настрою): легкий депресивний епізод (9,0%), дистимію (11,5%); у 65% – невротичні розлади, пов'язані з стресом та соматоформні розлади: змішаний тривожно-депресивний розлад (11,0%), неврастенію (55,5%), іпохондричний розлад (11,0%); у 2,0% – стійкі зміни особистості, не пов'язані з ураженням або захворюванням головного мозку: інші стійкі зміни особистості (2,0%). Для дослідження особистісних характеристик пацієнтів з міопією ми застосовували «Методику багатостороннього дослідження особистості». Дослідження проводилося у відповідності з принципами Гельсінської декларації Світової медичної асоціації. Математичну обробку результатів дослідження виконували методами математичної статистики.

Було встановлено, що особам з афективними розладами були притаманні іпохондрія, значна увага до власного здоров'я, імпульсивна поведінка, тривожність, невпевненість, труднощі міжособистісної взаємодії, зверненість у світ внутрішніх переживань. Пацієнтам з міопією та невротичними розладами – зосередженість на власному здоров'ї, лабільність та емоційна нестійкість, афективна ригідність, відсутність обережності та обачливості у вчинках, оптимізм, активна життєва позиція, висока самооцінка, достатній рівень комунікабельності. Хворим з міопією та змінами особистості – песимізм, схильність до інтроверсії та скептицизму, імпульсивність й неконтрольована поведінка, індивідуалізм, своєрідність інтересів, зниження загальної активності.

Ключові слова: Адаптація, Фізіологічна; Особистість, Нозогенії, Міопія, Психічне здоров'я



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.71-073.7:[615.2/.3:539.163

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.77-91](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.77-91)

Received: May 09, 2024

Accepted: November 01, 2024

Остесцинтиграфія в сучасній клінічній практиці (огляд літератури)

Нечаєв Микита¹, Ткаченко Михайло², Романенко Ганна², Макаренко Анатолій²,
Миронова Олена², Мазур Анастасія²

¹ Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» відділ Ядерної медицини,
Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
кафедра радіології та радіаційної медицини, Київ, Україна

Address for correspondence:

Romanenko Hanna

E-mail: ganusya96@gmail.com

+380503127031

Анотація: в статті розглянуто основи радіонуклідного дослідження скелету, історія розвитку методу, його можливості, обмежуючі фактори і перспективи розвитку. Остесцинтиграфія сьогодні займає одне з провідних місць в онкологічній практиці та для виявлення і диференційної діагностики запальних процесів кісток. На сьогодні є одним з найбільш затребуваних і вживаних ядерно-медичних досліджень завдяки своїй високій чутливості для виявлення патології кісток. У клінічній практиці скінтиграфія та ОФЕКТ/КТ скелета є одними з унікальних та перспективних напрямів, в тому числі і завдяки розробці нових РФП, покращення контролю за якістю діагностики, лікування та якості життя онкологічних хворих. Останнім часом методика остеосцинтиграфії набула інтенсивного розвитку і вдосконалення, що покращило її діагностичні можливості, але її належність до третього рівня променевої діагностики, привело до того, що обізнаність лікарів різних фахових напрямків недостатня для успішного використання всіх її можливостей. Така інформація необхідна сучасному лікарю у зв'язку з тим, що ядерна медицина набуває все більшого розповсюдження і входить до багатьох розділів медичної науки. Цей огляд забезпечує оновлення показань застосування остеосцинтиграфії при різноманітних ураженнях опорно-рухового апарату і демонструє вагомість радіонуклідного сканування в моніторингу лікування. На нашу думку ця стаття буде представляти клінічну цікавість для терапевтів, ревматологів, рентгенологів, ортопедів-травматологів, онкологів, реабілітологів та інших спеціалістів, які займаються патологією опорно-рухового апарату.

Ключові слова: новоутворення; запальні захворювання кісток; метастази; остеобласти; остецити; радіоізотопна діагностика; радіофармацевтика; скелет; хребет; ядерна медицина.

Вступ

В світовій практиці все більшу вагу набирають методи ядерної діагностики. Європейська асоціація ядерної медицини (EANM) написала та схвалила рекомендації,

щоб сприяти більш широкому застосуванню остеосцинтиграфії [1]. Вона включена до багатьох протоколів обстеження і моніторингу онкологічних хворих. Але її застосування не обмежується лише онкологічною практикою.

Остесцинтиграфія сьогодні є одним з найчастіше застосовуваних досліджень ядерної медицини завдяки високій чутливості методу для виявлення патології скелету. В даний час сцинтиграфія набула широкого поширення у США, Європі та ряді інших країн. Так у США в 2007 році проведено понад 17 мільйонів радіонуклідних досліджень у більш ніж 15 мільйонів осіб. У Європі в тому ж році – понад 12 мільйонів досліджень. У клінічній практиці сцинтиграфія, ОФЕКТ/КТ і ПЕТ/КТ скелета визнана перспективним напрямком досліджень опорно-рухової системи не тільки для виявлення первинного і вторинного уражень скелету, а і має широкі можливості для визначення запальних, дегенеративно-дистрофічних і специфічних захворювань, їх диференційної діагностики, а також контролю за лікуванням та якістю життя хворих.

Останнім часом методика остеосцинтиграфії набула інтенсивного розвитку і вдосконалення, що покращило її діагностичні можливості, але її належність до третього рівня променевої діагностики, привело до того, що обізнаність лікарів різних фахових напрямків недостатня для успішного використання всіх її можливостей. Така інформація необхідна сучасному лікарю у зв'язку з тим, що клінічна картина багатьох захворювань набуває нетипової клінічної картини і остеосцинтиграфія може надати додаткові ознаки захворювань і допомогти у диференціальній діагностиці.

Сучасний розвиток медицини вимагає від фахівців застосування тих методів діагностики, які можуть швидко надати максимальну кількість інформації, при мінімальній шкоді для пацієнта і відповідають сучасним вимогам для патогномонічного лікування. Для досягнення цього необхідно своєчасно інформувати медичну спільноту про сучасні можливості високоспеціалізованих методів досліджень, зокрема ядерної медицини.

Мета

Показати важливість більш активного використання радіонуклідного дослідження кісток не тільки в онкологічній практиці, а загалом в ортопедії і травматології.

Огляд і обговорення

Історична довідка

Золотим стандартом для дослідження опорно-рухової системи протягом десятиріч лишається рентгенологічний метод [2], він ставав все більш досконалим, були розроблені методики, підвищувався ступень точності, але все ж залишився суто анатомо-топографічним методом [3]. В умовах активного постійного розвитку медичної науки, можливостей рентгенологічного методу стало замало, тому все ширше почали застосовуватися методи ядерної медицини, а саме радіонуклідної діагностики, точніше остеосцинтиграфії [4].

Вперше ізотопи для діагностичної радіонуклідної індикації були застосовані в клінічній практиці у 1927 р. Найбільш активний розвиток ядерної медицини відбувся після розробки Хеллом Енджером (І.О. Anger) прототипу гама-камери. Після отримання штучних радіонуклідів хімік Джордж де Хевеш (George de Hevesy) розвинув ідею, що радіоактивний ізотоп, хімічно невіддільний від стабільного ізотопу, можна використовувати як індикатор останнього. Разом з Ф. Панетом (F. Paneth) він використовував цей метод для вивчення розчинності солей свинцю. Де Хевеш також зрозумів, що цей метод можна використовувати для вивчення біологічних процесів. Але природні радіонукліди, доступні на той час, були настільки отруйними, що такі дослідження були неможливі.

У 1935 році Де Хевеш звернувся до Нільса Бора в Інститут Копенгагену для пошуку радіонуклідів які можна було безпечно застосувати в біологічних спостереженнях. Для досліджень був обраний ^{32}P , що розпочало серію експериментів, де різні фосфорні сполуки давали тваринам для вивчення розподілу і метаболізму речовин. Результати цієї роботи вперше були опубліковані в журналі «Nature» у вересні 1935 року разом з датським лікарем О. К'євіцем (O. Chievitz). Ця публікація розкривала нову інформацію про кістковий метаболізм: «Результати наших досліджень підтримують погляд, що формування кістки є динамічним процесом, воно постійно вимагає атомів фосфору, які частково або повністю втрачаються та замінюються знову іншими

атомами фосфору», – написали автори. Де Хевеші вважають провідником радіоактивного індикаторного методу і, отже, засновником ядерної медицини. Цей факт визнала Європейська асоціація ядерної медицини, яка заснувала медаль на його пам'ять. В 1930 р. інший науковець, Е. Лоуренс (E. Lawrence), в університеті Каліфорнії в Берклі (University of California in Berkeley) розробив перший циклотрон і наприкінці 1933 року побудував апарат, здатний працювати з пучком дейтронів, енергією 3 МеВ. Нейтрони були отримані в результаті бомбардування легких елементів, і відтоді стало можливим виробляти радіонукліди майже всіх елементів у достатній кількості, що дозволило розпочати медико-біологічні дослідження. Сьогодні найбільш широко застосовується в діагностиці радіонуклід технецію (Tc). Він був запропонований як найбільш зручний і безпечний П.В. Харпером і його колегами в Аргоннській національній лабораторії США (Argonne National Laboratory) в 1962 році. Технецій 99 m є дочірнім радіонуклідом молібдену (Mo), який можна виробляти поділом або нейтронною активацією стабільного Мо. Але технецій мав відносно короткий період напіврозпаду у 6 годин, а його потрібно було доставляти до лікарень кожен день, що вимагало високоефективної транспортної системи для уникнення затримок. Це призвело до розробки молібденової генераторної системи і користувачі змогли отримати технецій на місці, щодня, шляхом простої процедури елюації. Генератор разом з нескладними методами для власного виробництва радіофармацевтичних препаратів зробив ядерну медицину більш доступною, навіть для малих лікарень [5].

Сцинтиляційний детектор іонізуючого випромінювання із спеціального кристалу високої щільності і прозорості, був добре відомий з початку цього сторіччя. Пізніше був розроблений фотопомножувач і цим приладом вдалося ефективно виявляти сцинтиляційні спалахи і переводити їх в електричні сигнали. Лічильник для медичного використання був сконструйований В. Cassen та його колегами. В ньому використовувався

кристал вольфрамату кальцію, який був спеціально розроблений для локалізації накопичення радіоактивного йоду в щитовидній залозі. В подальшому система була вдосконалена великими кристалами йодиду натрію і фотопомножувачами.

У наступні роки були розроблені системи зовнішнього підрахунку з сцинтиляційними детекторами для визначення часового розподілу в динамічних дослідженнях серцевого викиду і функції нирок. Найбільший прорив для стаціонарних апаратів відбувся в 1957 році, коли Хелл Енджер (I.O. Anger) розробив прототип гамма-камери («камери Енджера»), якій складався з двох пов'язаних частин – сприймаючої і перетворюючої [6]. Це був принципово і технічно новий апарат, призначений для реєстрації просторового розподілу радіофармацевтичного препарату (РФП) у біологічному об'єкті. Замінивши плівку на прототип фотопомножувачів, який зважував сигнали з детекторів, в наслідок чого стало можливим локалізувати джерело сцинтиляційного спалаху зареєстрованого гамма-камерою. Далі система була вдосконалена комп'ютерною системою обробки зображень [5].

Визначення пухлин *in vivo* завжди було пріоритетним, але найбільшого успіху було досягнуто для визначення кісткових метастазів. Після перших досліджень з використанням фосфору (^{32}P) і кальцію (^{45}Ca), прорив стався після застосування гамма-випромінюючого радіонукліда стронцію (Sr). Gynning та колеги використовували його радіонуклід для виявлення метастазів у хребті. Цедерквіст проводив дослідження його накопичення у пацієнтів з і без широкого поширення злоякісних захворювань скелета за допомогою лічильника всього тіла. У середині 1960-х років було зроблено кілька доповідей про можливість виявлення метастазів в кістках при сцинтиграфії на кілька місяців раніше, ніж при звичайних рентгенологічних методах [5].

Сьогодні сканування кісток, або остеосцинтиграфія, є найпоширенішою процедурою в ядерній медицині. Найпоширеніші радіофармацевтичні препарати (РФП), які використовуються в цій процедурі, це фос-

фати, біфосфонати або подібні агенти, мічені Тс, як запропонували Субраманіан і Макафі в 1971 році [5].

Сучасна діагностична медицина все активніше розвиває специфічні методи діагностики для виявлення патологічних змін в кістковій тканині. Але навіть зараз немає досконалішого методу саме для раннього виявлення запальних процесів і метастазів в скелеті, ніж сцинтиграфія кісток.

Апаратура

За медико-функціональним призначенням розрізняють планарні гама-камери, однофотонні емісійні комп'ютерні томографи, двофотонні або позитронні емісійні томографи.

Гама-камера, це апаратура медичного призначення для реєстрації просторового розподілу радіофармацевтичного препарату біологічному об'єкті. В склад гама-камери входить детектор гама-променів, електронно-обчислювальна система для обробки та збереження результатів обстеження і набор коліматорів. Позиційно-чутливий детектор містить сцинтиляційний кристал, світлодіод і безпосередньо матрицю фотоелектронних помножувачів. Зазвичай в складі сцинтиляційного кристалу використовують активований талієм йодид натрію (NaI), що забезпечує високу конверсійну ефективність (відношення енергії гамма-кванта до енергії світлового спалаху). Коли гама-квант потрапляє на поверхню кристалу відбувається його розсіювання і звільнена енергія передається на світлові фотони, що виглядає як спалах (сцинтиляція), який реєструється матрицею фотоелектронних помножувачів (ФЕП). Далі відбувається дискримінація імпульсів для відокремлення потрібної інформації серед загального спектру випромінювань, утвореного гамма-квантами розпаду ізотопу, квантами комптонівського розсіювання та фонового випромінювання. Імпульси, енергетичний сигнал яких відповідає ізотопу, що використовується, фіксуються у координатній матриці, відтворюючи просторовий розподіл РФП. У сучасних клініках більшість приладів для радіонуклідної діагностики становлять гамма-камери різних типів. Сучасні гамма-камери є комплексом, що складається з 1-2 систем

детекторів великого діаметру, рухомого ложа для позиціонування пацієнта та комп'ютерної системи для накопичення та обробки зображень [6].

Однофотонний емісійний комп'ютерний томограф (ОФЕКТ), це апарат призначений для радіонуклідної візуалізації, принцип роботи якого полягає в отримванні серії двовимірних сцинтиграфічних зображень при обертанні одного, або декількох детекторів навколо тіла пацієнта. Для роботи використовують радіонуклід здатний випромінювати один гама-квант на один розпад. Сам принцип тотожний звичайній планарній сцинтиграфії, але інформацію отримують в тривимірному режимі, у вигляді поперечних пошарових перерізів пацієнта. За допомогою ОФЕКТ також можливо оцінювати динамічні і статичні патологічні зміни в певній ділянці тіла (виявляються навіть незначні порушення) на ранніх стадіях захворювання [7].

Позитронний емісійний комп'ютерний томограф (ПЕТ), або двофотонний емісійний томограф реєструє інформацію від процесу анігіляції електрона і позитрона, тобто частинки та античастинки. Слід зауважити, що для функціонування ПЕТ-центру необхідний циклотрон (для отримання позитронвипромінюючих радіонуклідів), біосинтезатор (для мітки різноманітних сполук радіонуклідами) і позитронний емісійний томограф для проведення досліджень пацієнтів. До складу медичного забезпечення входить циклотрон, який виробляє ультракороткоіснуючі ізотопи і є окремою фізико-хімічною лабораторією. Безпосередньо сам томограф складається з таких основних частин: позитронно-чутливий детектор гама-квантів, спеціальне ложе, система з синхронізованим керуванням комп'ютерною програмою і електронно-обчислювальний блок для отримання, обробки та візуалізації радіологічної інформації. Придатними для ПЕТ є такі радіонукліди, як фтор-18, кисень-15, вуглець-11, азот-13, рубідій-82, галій-68 та ін. Найчастіше використовують радіофармапрепарат (РФП) 18F-фтордезоксиглюкозу (18F-ФДГ) [8].

Головною перевагою радіонуклідних досліджень виявилась саме їх здатність відо-

бражати одночасно фізіологічні та патофізіологічні зміни, що відбуваються в організмі [6]. Але були і певні недоліки. Нажаль, на відміну від рентгенівської комп'ютерної томографії (РКТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ), сцинтиграфічний метод не має високої просторової роздільної здатності, тому, що головна мета таких методів саме відображати накопичення РФП в певній досліджуваній системі, або реєструвати динаміку фізіологічних/біохімічних процесів, що протікають в органі.

Нажаль, позитронно-емісійна томографія, при всіх своїх функціональних перевагах, має нечітку анатомо-топографічну локалізацію. Тому, для більшої точності були сконструйовані і широко розповсюдились так звані «гібридні» установки [9]. Поєднання двох різних за принципом отримання інформації, методів ПЕТ і низькодозової КТ, або ПЕТ і МРТ дають перевагу в точності анатомічної локалізації. Тим самим вдалось споріднити «функціональність» методів ядерної медицини з високим просторовим дозволом останніх [10].

Радіофармацевтичні препарати

Радіофармапрепарат складається з двох основних компонентів – ізотоп, або «трейсер» і фармацевтична частина з певною кінетикою. На сьогодні відомо близько 80 радіонуклідів, які застосовувалися або використовуються для одержання РФП для ядерної медицини, однак практичне значення для радіоізотопної діагностики з них зберегли на сьогодні ^{99m}Tc -технецій, ^{123}I -йод, ^{111}In -індій, які за своїми фізичними, хімічними та біологічними властивостями визнані оптимальними для проведення однофотонних сцинтиграфій. Офіційно радіофармацевтичний препарат визначається як хімічна сполука, що дозволена і призначена для введення в організм людини з діагностичною або лікувальною метою і містить у своїй молекулі певний радіоактивний нуклід. Застосування РФП можливе лише за дотримання низки вимог, які забезпечують безпеку пацієнта, ефективність реєстрації випромінювання спеціальної апаратурою та діагностично-значимої інформації. Оптимальним для ядерної медицини, з погляду

на радіаційну безпеку, є використання короткоживучих гамма-випромінюючих ізотопів. З них найзручнішими визнані генераторні нукліди, які мають короткий період життя (короткоживучі) і утворюються з ізотопів із тривалим періодом напіврозпаду, поміщених у спеціальний генератор. Їхня конструкція дає можливість транспортування на великі відстані з подальшим отриманням дочірнього нукліду безпосередньо в лабораторії діагностичного відділення.

Вперше сцинтиграфічне дослідження кісток було проведено в 1961 р. з стронцієм ^{85}Sr , який, будучи аналогом Ca^{2+} , здатний накопичуватися в кістковій тканині шляхом іонного обміну. У 60-70 роках ХХ сторіччя для сцинтиграфії кісток використовували ^{47}Ca і ^{87m}Sr , проте широке їх застосування обмежувалося низькою якістю сцинти-зображень і значним променевим навантаженням на пацієнтів. Ситуація змінилася на краще в 1971 році, коли Subramanian і McAfee запропонували використовувати для остеосцинтиграфії фосфатні комплекси мічені ^{99m}Tc . У кістковій тканині сполуки ^{99m}Tc зв'язуються з кристалами гідроксіапатиту та незрілим колагеном. Завдяки інтенсивному накопиченню цих РФП у кістках і швидкому виведенню індикатора нирками отримується оптимальне співвідношення радіоактивності «кістки/фон» [8].

В Україні найбільшого визнання дістав ^{99m}Tc -технецій (^{99m}Tc), що має достатній моноенергетичний спектр гамма-випромінювання (140 кеВ), зручний для клінічного використання, елююється з транспортного молибденового генератора, легко утворює комплекси з тропними до певних тканин хімічними сполуками, має короткий період напіврозпаду, що дозволяє мінімізувати променеве навантаження на пацієнта. Зазвичай застосовують комплекси ^{99m}Tc , які мають ту чи іншу органотропність. Приготування РФП за допомогою спеціальних реагентів, розфасованих у флакони, найчастіше обмежується простим змішуванням реагенту та збагаченого технецієм розчину.

РФП з фосфатами, які додані до технецію, накопичуючись в остеобластних ділянках

руйнації, дозволяють візуалізувати кісткові метастази та первинні пухлини кісток на ранній стадії їх розвитку як «гіперфіксацію» препарату. ^{99m}Tc -фосфати (<https://www.polatom.pl/wp-content/uploads/2021/07/2018.04.12.-PoltechMDP-SPCh-1.pdf>) після внутрішньовенного введення, швидко виводяться з крові і накопичуються, головним чином, в кістковій системі завдяки реакції іонного обміну, що призводить до його адсорбції кістковим матриксом [11]. Таким чином, ділянки ураження кісток (первинні пухлини, метастази, тріщини, переломи і вогнища запалення) мають більш високу спорідненість до фосфатних з'єднань і краще візуалізуються. При використанні мічених ^{99m}Tc остеотропних РФП візуалізуються також нирки та сечовий міхур, оскільки до 40% цих сполук виводяться з організму нирками. Значно менша його кількість зв'язується з білками плазми крові, що забезпечує низький рівень радіоактивності всього тіла [12]. Після внутрішньовенного введення ^{99m}Tc -MDP елімінується з кровотоку за 3 етапи: фаза швидкого виведення, $T_{1/2} = 3,5$ хв; фаза помірного виведення, $T_{1/2} = 27$ хв; фаза повільного виведення, $T_{1/2} = 144$ хв. Під час фази швидкого виведення ^{99m}Tc -MDP виводиться з кровотоку в позасудинний простір. Фаза помірного виведення еквівалентна процесу поглинання препарату в кістках. Під час фази повільного виведення відбувається дисоціація ^{99m}Tc -MDP, пов'язаного з білками плазми. Через 1-2 годин після введення, поглинання препарату в кістках, досягає максимального рівня і залишається постійним протягом наступних 60 год. [13].

Рівень накопичення остеотропних РФП залежить від метаболічної активності кістки і підвищене накопичення відзначається в ділянках із високою остеобластичною активністю, а це може бути травми, пухлини, запалення тощо. Певне значення має ступень кровотоку в кістковій тканині, оскільки саме від нього залежить надходження РФП, тому в ділянках зниженого кровопостачання може спостерігатись дефект накопичення індикатора, а в зонах гіперваскуляції відбувається гіперфіксація фосфатних комплексів. Все це

може стати причиною отримання хибнопозитивних або хибнонегативних результатів [7].

Для достовірності отриманих результатів необхідно дотримуватись технологічних умов приготування РФП з технецій-фосфатною сполукою. В процесі важливо не допустити попадання повітря у флакон, оскільки в результаті окислення киснем технецію порушується комплексотворення. Недотримання правил приготування РФП може привести до руйнування фосфатних комплексів ^{99m}Tc внаслідок подовження періоду між приготуванням індикатора та ін'єкцією, що супроводжується виділенням вільного пертехнетату, який, у свою чергу, накопичується у щитовидній залозі та шлунково-кишковому тракті [14].

Також, готовий до застосування РФП слід використовувати протягом 4-5 годин після приготування, тому, що крім розпаду технеція, відбувається і руйнування фосфатних сполук, що робить дослідження з ним неможливим [14].

Умови та методика проведення

Для проведення остеосцинтиграфії немає потреби в особливій підготовці пацієнта або проведенні додаткових лабораторних аналізів, виняток складають лише ПЕТ дослідження з ^{18}F -ФДГ. При звичайному радіонуклідному дослідженні кісткової системи застосовують два режими отримання інформації: планарний та при необхідності – прицільний. Найбільшу діагностичну інформацію при радіонуклідних дослідженнях кісток можна отримати при виконанні трьохфазної синтиграфії. Перша фаза – стадія оцінки кровотоку. Дослідження починають одразу за внутрішньовенним введенням РФП, певної активності. Детектор гамма-камери розташовують навпроти ділянки дослідження і проводять динамічний запис протягом 60 секунд. Під час другої фази проводять оцінку кровопостачання. За 2-3 години, необхідних для повноцінного накопичення РФП, проводять третю фазу дослідження, безпосередньо статичну остеосцинтиграфію. Сучасні гамма-камери зазвичай оснащені режимом сканування всього тіла «Whole body scanning», за допомогою якого отримують цілісний скан

скелета, після чого виконують серію прицільних досліджень певних ділянок скелету в передній і задній проекціях. Слід зазначити, що трифазна сцинтиграфія кісток проводиться переважно для діагностики запальних процесів в кістках, або при судинних пухлинах. При підозрі на злоякісні новоутворення чи метастатичний процес в кістках, можна обмежитися лише статичними дослідженнями [15].

При ПЕТ з 18F-ФДГ існують особливі умови підготовки. Не слід вживати певну їжу та напої, не слід хвилюватися а також займатися фізичними вправами за кілька годин до дослідження, оскільки це може вплинути на рівень споживання та накопичення глюкози. Також безпосередньо перед дослідженням вимірюється рівень глюкози в крові [16].

Інтерпретація отриманих результатів

При дослідженні пацієнтів без кісткового ураження візуалізуються практично всі кістки в межах можливостей апаратури. Є різниця в рівні накопичення препарату в кістках скелета у дітей, підлітків та дорослих: вміст препарату у зонах росту вищий у дітей і осіб молодого віку. Накопичення препарату в зчленуваннях і суглобах у зворотному порядку розподіляється наступним чином: крижово-клубові сполучення, колінні, кульшові, плечові, гомілковостопні та променево-зап'ясткові суглоби. В нормі вміст препарату в симетричних зонах парних кісток відрізняється лише на 15-20%. Дещо більш активне, але симетричне накопичення РФП відзначається в акроміально-ключичних, грудино-ключичних, здухвинно-крижових і кістково-хрящових зчленуваннях, а також у проекціях лопаток. При візуальному аналізі сцинтиграм оцінюють накопичення препарату в симетричних зонах парних кісток і в аналогічних хребцях, на основі чого визначають факт наявності вогнищевої патології, локалізацію процесу, кількість і розміри вогнищ ураження. Хоча деякі автори рекомендують визначати лише сам факт гіперфіксації, все ж таки при комп'ютерній обробці сцинтиграфічних даних необхідно порівнювати у відсотках накопичення препарату в симетричних зонах парних кісток або в хребцях [17].

Відсоток накопичення РФП залежить від активності регенерації кісткової тканини. При сцинтиграфії скелета слід мати на увазі, що, як випадкова знахідка, може відбуватися дифузне посилення накопичення РФП в ділянці грудної клітки на ранніх термінах після перенесеної мастектомії. На віддалених етапах після хірургічного лікування раку молочної залози може спостерігатися помірна гіпофіксація з контралатерального боку грудної клітки, внаслідок екранування цієї області збереженою молочною залозою. Підвищення накопичення остеотропного РФП на 40% і більше, розмірами 1,5-2 см і більше, порівняно з симетричною ділянкою парної кістки, має розцінюватись як патологічні зміни. Підвищення накопичення РФП у хребці на 30% і більше, порівняно з розташованим поруч, також розцінюється як наявність патологічного процесу.

Якщо різниця в накопиченні препарату менша від зазначеної, наявність патології сумнівна [15]. Хибнопозитивні результати сцинтиграфії кісток можуть бути при недотриманні технології дослідження, наприклад, нерівне укладання пацієнта, коли накопичення РФП клубовими або іншими кістками виглядає несиметричним і може бути розцінене як патологічне, або затримка сечі в ниркових мисках, коли їх зображення накладається на проекцію нижніх ребер і виглядає як їх ураження, може статися забруднення одягу пацієнта радіоактивною сечею. «Екрануючий» ефект від масивних металевих аксесуарів одягу може бути розцінений як вогнище гіпофіксації, імітація асиметричності розподілу РФП у грудній клітці можуть спровокувати протези молочної залози. Окремий розділ, це кістки черепа, коли запальні захворювання зубів можуть виглядати як осередки підвищеного накопичення РФП у нижній та верхній щелепах і активні синусити можуть ідентифікуватись як підвищене включення препарату в лобовій або верхньощелепній кістці. При оцінці сцинтиграм дітей слід пам'ятати про посилене включення РФП до зони росту кісток, що виглядає як ділянки гіперфіксації, але вони будуть анатомічно симетричні і з однаковим відсотком включення [18].

Остеосцинтиграфія при метастатичних ураженнях

Маючи високий ступень чутливості остеосцинтиграфія включена до багатьох онкологічних протоколів обстеження і найчастіше використовується для виявлення метастазів злоякісних пухлин у кістки. Метастази в кістки є одними із найпоширеніших локалізацій вторинного розповсюдження широкого спектра солідних пухлин, включаючи легені, грудну залозу, передміхурову залозу, щитовидну залозу, меланому, гінекологічний та колоректальний рак, пухлини шлунково-кишкового тракту, пухлини голови та шиї [19]. При цьому частота метастатичного ураження кісткової системи при раку грудної залози (РГЗ) на різних етапах захворювання коливається в межах 47–85%, передміхурової залози (РПЗ) – 33–85%, легені – 30–60% [20], нирки – 33–40% [21], щитовидної залози (РЩЗ) – 28–60% [22]. Однак у близько 30% пацієнтів виявляють вогнищеві зміни в кістках невідомого походження, коли на момент встановлення діагнозу характер і локалізацію первинного новоутворення неможливо ідентифікувати, незважаючи на обстеження, відповідні лабораторні дослідження та сучасні технології візуалізації. Необхідно також врахувати, що метастази пухлин в кісткову тканину бувають двох основних типів за клітинною диференціацією – остеолітичні (більшість), остеобластичні і змішані. Так метастази раку молочної залози в скелет у 82,7% остеолітичні, в 11,4% – остеобластичні та змішані у 5,9%. Більшість метастазів раку легені носить остеолітичний характер – 81,9% і лише у 3,5% – остеобластичний, метастази раку передміхурової залози в основному остеобластичні. Кісткові метастази зазвичай супроводжуються підвищенням остеобластической активності і візуалізуються як зони підвищеного накопичення РФП. З іншого боку, у 3-5% пацієнтів при рентгенографії, КТ або МРТ метастази можуть виявлятися на тлі нормальної остеосцинтиграфічної картини [23]. За світовою статистикою приблизно 90% метастазів – множинні. Найчастіше вони зустрічаються у хребті (39%), ребрах та грудині (28%), дещо рідше – у кістках тазу (12%),

черепі та трубчастих кістках (по 10%). Також для вторинного ураження кісток характерна локалізація в проксимальних відділах кістки. Поодинокі вогнища гіперфіксації РФП в кістках, виявлені у пацієнтів із встановленим пухлинним діагнозом, підтверджуються як метастази більш ніж у 50% випадків. При локалізації такого вогнища у ребрах злоякісність ураження відзначається лише у 10-17% обстежених хворих. Основними причинами виявлення поодиноких вогнищ підвищеного накопичення в ребрах можуть бути переломи останніх (40%) або наслідки променевої терапії (27%). Відокремлений осередок включення РФП у кістки черепа може бути вторинним ураженням лише у 20% випадків.

При активному метастазуванні може визначатись зливне, але рівномірне [23] підвищення фіксації РФП в кістковій тканині. Цей феномен отримав назву «суперскан» і при цьому характерна відсутність м'якотканинної та ниркової активності, а кістки активно визначаються одразу після внутрішньовенного введення РФП. Така картина часто зустрічається при злоякісному ураженні передміхурової залози, коли вогнища гіперфіксації локалізуються в тазових кістках або хребцях. При лімфомі характерна локалізація в хребті або в грудині, і аналогічно при раку молочної залози і легень [24]. В наслідок зниження остеобластичної активності в 2% випадків виявлені метастатичні ураження визначаються як осередки гіпофіксації, що найчастіше зустрічається при раку нирок або меланомі. Особливістю є те, що в одного і того ж самого пацієнта може одночасно виявлятися як ділянки гіперфіксації, так і дефекти накопичення, що може свідчити про змішаний характер метастатичного ураження, а не переважно літичний або бластний. Також необхідно враховувати, що в залежності від активності процесу або лікування в динаміці захворювання інтенсивність накопичення РФП у метастазах може змінюватись [25], і за цим необхідно спостерігати.

Оцінка ефективності променевої та хіміотерапії метастазів у кістки та уражень скелета ґрунтується на порівняльному аналізі результатів первинного та подальших дослі-

джень з РФП міченими ^{99m}Tc . Відразу після променевого лікування накопичення препарату в зоні ураження може збільшитися, потім знижується і через 3-6 місяців нормалізується, надалі може спостерігатися знижене накопичення РФП в області патологічного вогнища порівняно з симетричною ділянкою здорової кістки або неопроміненими хребцями [10].

На жаль, цей високочутливий метод не має абсолютної специфічності при онкологічних ураженнях, оскільки посилена акумуляція остеотропних РФП в кістковій тканині може спостерігатися також при травмах, остеомієліті та деяких інших захворюваннях. Але, можна підвищити діагностичну точність остеосцинтиграфії при виконанні в режимі ОФЕКТ і ПЕТ, особливо при діагностуванні метастазів у хребет. Крім того, специфічність виявлення злоякісних новоутворень кісток збільшується при поєднанні сцинтиграфічних та рентгенологічних методик, особливо ОФЕКТ/КТ і ПЕТ/КТ [26].

Остеосцинтиграфія при травмах опорно-рухового апарату

Досить розповсюдженою причиною підвищеного накопичення РФП у кістках виступає травматичне ураження. Масивні ускладнені переломи можуть визначатися гіперфіксацією РФП протягом декількох років. Компресійні переломи на сцинтиграмах з високим розрішенням мають вигляд лінійного обідка підвищеного включення РФП [27]. Для диференційної діагностики з метастатичним ураженням враховується анамнез (наявність онкологічного захворювання або травма), форма вогнища і характер накопичення в ньому. При травматичному ураженні вогнище має округлу форму, певну лінійність, симетричність, співпадіння з локалізацією отриманої травми і оцінюється час її отримання [28]. Також для переломів ребер характерна лінійна локалізація зон ушкодження та рівні тонкі обідки посиленого накопичення РФП [28]. Застосування остеосцинтиграфії при травмах дозволяє визначити ускладнення при атиповому загоєнні переломів кісток, виявлення зони перебудови кісткової тканини і контролювати процес лікування.

Остеосцинтиграфія при дегенеративно-дистрофічних, запальних і системних ураженнях кісткової системи

Дегенеративно-дистрофічні процеси в кістках і суглобах також проявляються неспецифічним підвищенням накопичення фосфатних комплексів ^{99m}Tc . В таких випадках, для встановлення остаточного діагнозу, враховується анамнез, характерна локалізація ураження і співставлення з рентгенологічними і лабораторними методами дослідженням [29]. Остеосцинтиграфія активно застосовується у діагностиці дегенеративно-дистрофічних, запальних та системних уражень скелета. Більшість захворювань хребта та суглобів є системними та супроводжуються ураженням багатьох органів (ревматоїдний артрит, хвороба Бехтерева, міжхребцевий остеохондроз, деформуючий артроз, псоріатичний поліартрит, подагра та інші). Рентгенографія залишається одним з основних методів діагностики ревматоїдного артриту (РА) та анкілозуючого спондилоартриту (АС) – хвороби Бехтерева. Зазвичай рентгенологічними методами визначити ознаки РА та АС можна лише за 2-3 роки і більше від початку захворювання, при цьому виникає складність одночасного обстеження всіх суглобів, необхідність оцінити кількісно динаміку захворювання у процесі лікування, крім цього супроводжується великим променевим навантаженням на організм пацієнта.

За результатами спостережень Сиваченко Т.П. [30] при системних хворобах опорно-рухової системи було визначено, що остеосцинтиграфія у хворих на ревматоїдний артрит дозволяє виявити ураження не тільки одного досліджуваного суглоба, а й вогнища запалення в клінічно «інтактних» суглобах одночасно усього скелету за одне обстеження, навіть тих, які тільки включаються в запальний системний. Особливо цінна остеосцинтиграфія ще і тим, що завдяки своєму молекулярно-біохімічному процесу включення, дозволяє виявити активний процес протягом першого місяця захворювання, а у частини хворих навіть до появи перших клінічних ознак ураження суглобів, що не дозволяє

зробити навіть метод КТ та МРТ. Високий рівень накопичення РФП при РА відзначається в основному у великих суглобах: променево-зап'ясткових, колінних, рідше в гомілковостопних суглобах, і часто носить асиметричний характер. Зі збільшенням активності процесу та виразності захворювання, накопичення РФП в уражених суглобах зростає і може досягати 250% – 280% і більше. Необхідно звернути увагу на те, що в IV стадії РА накопичення РФП починає зменшуватися, що пов'язано з розвитком анкілозу у суглобах, при якому вже зникає капілярно-венозна мережа судин [31].

Використання радіонуклідного дослідження при хворобі Бехтерева дає достатню кількість інформації при ранній діагностиці та дозволяє провести диференціальну діагностику захворювань хребта та суглобів, уточнити ступінь активності місцевого запального процесу, виявити ділянки ураження хребта або суглобів при відсутності клінічних ознак запального процесу, об'єктивізувати оцінку клінічних даних. У хворих з розвинувшимися остеофітами при хворобі Бехтерева накопичення РФП у хребті вище, ніж у хворих з дегенеративним ураженням хребта.

Посилене поглинання препарату, скоріш за все, пов'язане з вираженим остеобластичним процесом, який має місце при анкілозуючому спондилоартриті, на відміну від спондилозу, коли переважає остеокластичний процес. При центральній формі хвороби визначаються зміни в області крижово-клубових зчленувань і в хребті, як у ранній, так і в пізній стадії патологічного процесу. Посилення накопичення препарату відбувається дифузно не тільки в ділянці суглобів, а й у глибших ділянках клубових кісток і крижів. Одночасно спостерігається підвищення концентрації РФП та в ділянці L – IV, L – V, S – 1, хоча й менше, ніж у крижово-клубових сполученнях. На сцинтиграмі грудного та поперекового відділів хребта на ранній стадії хвороби Бехтерева відзначається нечіткість контурів хребців, накопичення препарату дифузне, але більш виражене у центральній частині хребта. У 1/3 випадків виявляється гіперфіксація РФП в грудино-ключичних і грудино-ребер-

них зчленуваннях, а також у верхній частині груднини. У 1/3 випадків зміни на сцинтиграмі визначаються при відсутності об'єктивних і суб'єктивних ознак ураження груднини, грудино-ключичних або грудино-реберних зчленувань. При периферичній формі хвороби Бехтерева, крім змін, зазначених при центральній формі, на сцинтиграмі виявляються зміни в уражених тазостегнових, колінних суглобах. При такій формі хвороби сцинтиграфія стає особливо інформативною для виявлення клінічно інтактних суглобів та оцінки поширеності процесу в ранні терміни хвороби, оскільки рентгенограми суглобів у більшості випадків відображають зміни лише в пізній стадії процесу [32].

При проведенні остеосцинтиграфії хворих на подагру також є специфічні ознаки, характерні для цього захворювання. За результатами спостережень В.І. Мілька і Є.Г. Матвієнко [33] були виявлені характерні сцинтиграфічні ознаки порушення обміну сечової кислоти. Сцинтиграфічно при різних формах і на різних стадіях подагри, виявляється підвищене накопичення РФП в навколосуглобних ділянках. Глибоко розташовані тофуси на сцинтиграмі мають чітко окреслені контури, гіперфіксація РФП в них перевищує норму у 5-7 разів. При планарній сцинтиграфії виявляються досі клінічно інтактні суглоби, на які варто звернути увагу. Окремо необхідно фіксувати активну візуалізацію нирок на остеосцинтиграмах. Патогномонічне порушення обміну уратів при подагрі порушує функцію нирок, тому майже у третини таких хворих через 3 години на сцинтиграмах виявляється затримка фосфатних РФП в нирках. В досить великому відсотку випадків клінічних і лабораторних ознак порушень функції нирок до цього не констатували. Таким чином, сцинтиграфія дозволяє виявити характерні зміни в суглобах, а також порушення функції інших органів, що має велике значення для встановлення заключного діагнозу і успішного лікування [33].

У хворих, що страждають на псоріаз часто є приховані форми артритів або спондилоартрит. За спостереженнями Коваль Г.Ю., Мечев Д.С., Сиваченко Т.П. та ін. [31],

сцинтиграфія надає велику допомогу у діагностиці уражень суглобів у різні терміни захворювання. Висока концентрація препарату відзначалася в дистальних фалангах, гомілковостопних суглобах, крижово-клубових зчленуваннях і поперековому відділі хребта.

В ділянці грудино-ключичних, крижово-клубових суглобів накопичення радіофарм препарату відбувалося нерівномірно, а в хребті часто виявлялося підвищення концентрації радіоіндикатора тільки з одного боку. На відміну від рентгенографії при сцинтиграфії виявляються осередки запалення у суглобі, а й далеко від нього. На остеосцинтиграм кісток виявляється нечіткість контурів. Ураження крижово-клубових суглобів виявляється на великому протязі шириною 6-7 см. Крім ураження зазначених суглобів, виявляються осередки помірно підвищеного накопичення радіофармпрепарату в середині крижів і в ділянці поперекових хребців. Накопичення РФП спостерігається також у місцях прикріплення сухожилля. Поразка хребта на відміну хвороби Бехтерева на сцинтиграмі виявляється переважно у бічних частинах, контури хребців нечіткі, важко помітні [31].

У діагностиці артрозів на ранній стадії дуже важливо визначити характер запального процесу в суглобі (синовіт). У зв'язку з цим особливого значення набуває сцинтиграфічний метод дослідження, за допомогою якого в початковій стадії артрозу виявляють дрібновогнищевий або середньовогнищевий синовіт, що локалізується в області верхнього та нижнього заворотів, надколінка. У міру прогресування патологічного процесу все частіше виявляється дифузна або дифузно-осередкова гіперфіксація радіоіндикатора. Клінічно реактивний синовіт визначається у 1/2 хворих на гонартроз, у той час як радіологічний метод дозволяє виявити у всіх хворих у III стадії артрозу та у 1/3 хворих на I-II стадії [34].

Застосування ПЕТ з 18F-FDG (або ФДГ) як індикатору, відрізняється томографічними зображеннями високої роздільної здатності. Спостерігається підвищене поглинання 18F-FDG в ділянках запальних клітинних ін-

фільтратів (нейтрофіли або макрофаги в гострій і хронічній фазах відповідно), що вказує на збільшення використання глюкози цими клітинами при інфекційних та запальних процесах [35]. Використання ПЕТ 18F-FDG у поєднанні з КТ для діагностики та подальшого спостереження за інфекційними і запальними процесами в кістках показує багатообіцяючі результати [16].

Остеосцинтиграфія при протезуванні суглобів

Дуже корисною остеосцинтиграфія, особливо трьохфазна, виявилася в ортопедії при протезуванні кульшових і колінних суглобів. В останні десятиріччя набуває значної актуальності питання заміни великих суглобів. Виникнення параендопротезних ускладнень після ендопротезування кульшових та колінних суглобів і надалі залишаються проблемою для фахівців. Для оцінки можливих ускладнень від тривалого хронічного запального процесу, який передував протезуванню, трьохфазна остеосцинтиграфія дає актуальну інформацію для прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень [36]. Підвищення інтенсивності артеріального кровопостачання в ділянках кісток навколо майбутнього протезування вказує на активне запалення, вплив інфекційного агента або підвищену остеолітичну активність, що різко знижує шанси на успішний перебіг реабілітації таких пацієнтів [37].

Висновки

Маючи високий ступень чутливості остеосцинтиграфія включена до багатьох онкологічних протоколів обстеження, але вона має більш широкі можливості.

Радіонуклідні методи дослідження більш чутливі за рентгенографію у виявленні вогнищ метастатичного ураження скелета (чутливість методу 96%) [38], запальних та системних уражень скелета, субклінічних переломів, особливо множинних або внутрішньосуглобових. Рентгенологічні ж методи дозволяють виявити кісткові зміни при втраті більше 30% кальцію і наявності виражених структурних змін кісток і суглобів, що в ряді випадків свідчить про патологічний процес, що далеко зайшов [39].

До головних переваг остеосцинтиграфії відноситься майже відсутність протипоказань, на відміну від КТ з контрастуванням і МРТ-досліджень. Також необхідно звернути увагу на відносно невисоке променеве навантаження на пацієнта на відміну від КТ, що дозволяє застосовувати її для моніторингових спостережень[38].

Застосування остеосцинтиграфії в багатьох випадках може покращити якість життя хворих з онкологічними, дегенеративно-дистрофічними, запальними та системними ураженнями скелету, а також після ендопротезування [36].

Доцільно застосовувати остеосцинтиграфію для візуалізації, оцінки розповсюдження, визначення активності процесу і встановлення критеріїв операбельності первинних і первинно-множинних злоякісних пухлин кісток [39].

Для виявлення, оцінки і спостереження метастатичних процесів метод є незамінним, що підтверджено включенням остеосцинтиграфії в онкологічні протоколи обстеження хворих в Україні і всьому світі. Остеосцинтиграфію застосовують для виявлення новоутворених метастатичних вогнищ в кістках, спостереження за активністю процесу і для контролю лікування, що є головним в оцінці терапевтичної тактики [40].

Нажаль остеосцинтиграфія недооцінена в діагностиці дегенеративно-дистрофічних, запальних та системних уражень скелета, де отримана за її допомогою інформація дозволяє виявляти неактивні осередки ураження при системних захворюваннях, проводити моніторинг у короткі проміжки часу з метою вивчення динаміки процесів, визначати активність, перебіг і розповсюдження процесу запальних захворювань, виявляти зони перебудови кісткової тканини при дистрофічних та диспластичних процесах, застосовувати з метою оцінки ефективності лікування. Особливо цінна остеосцинтиграфія ще і тим, що завдяки своєму молекулярно-біохімічному процесу включення, дозволяє виявити запальний процес протягом першого місяця захворювання, а у частини хворих навіть до появи перших клінічних ознак ураження суг-

лобів, що не дозволяє зробити навіть метод КТ та МРТ.

При травматичних ушкодженнях застосування остеосцинтиграфії дозволяє визначити ускладнення при атиповому загоєнні переломів кісток, виявити зони перебудови кісткової тканини і контролювати процес лікування.

Остеосцинтиграфія є об'єктивним високочутливим методом діагностики при ендопротезуванні колінних суглобів. Передопераційна остеосцинтиграфія для визначення ступеня дегенеративно-запальних змін допомагає вірогідно знизити кількість ревізійних ендопротезувань та ризик післяопераційних ускладнень. Передопераційна остеосцинтиграфія потребує включення в програму протоколу обов'язкового діагностичного скринінгу при ендопротезуванні колінних суглобів.

Поєднання двох різних за принципом отримання інформації, методів ПЕТ і низькодозової КТ, або ПЕТ і МРТ дають перевагу в точності анатомічної локалізації.

Але, при багатьох перевагах, остеосцинтиграфія має і певні недоліки. На жаль, цей високочутливий метод не має такої абсолютної специфічності при онкологічних ураженнях, оскільки посилена акумуляція остеотропних РФП в кістковій тканині може спостерігатися також при травмах, остеомієліті та деяких інших захворюваннях. Такий недолік можна усунути при виконанні в режимі ОФЕКТ і особливо – ПЕТ. Крім того, специфічність виявлення злоякісних новоутворень кісток збільшується при поєднанні сцинтиграфічних та рентгенологічних методик.

Рекомендації

Остеосцинтиграфію застосовують:

- 1) для візуалізації первинних скелетогенних кістковомозкових злоякісних пухлинах, доброякісних пухлинах і пухлиноподібних уражень;
- 2) для виявлення вогнищ метастатичного ураження скелета на будь-якому етапі встановлення діагнозу, лікування та в спостережливому періоді;
- 3) для визначення критеріїв операбельності хворих із різними злоякісними новоутвореннями;

- 4) для пошуків додаткових вогнищ ураження при первинно-множинних пухлинах (саркома Юінга, ретикуло-саркома, хондроматоз, кістково-хрящовий екзостоз та ін.);
- 5) для пошуків осередків ураження при системних захворюваннях (лімфогранулематоз, лейкої та ін.);
- 6) для багаторазових досліджень у короткі проміжки часу з метою вивчення динаміки процесів;
- 7) для визначення активності, перебігу та протяжності процесу запальних захворювань опорно-рухової системи;
- 8) для розпізнавання ускладнень загоєння переломів та подальшого прогнозування;
- 9) для виявлення зон перебудови кісткової тканини при дистрофічних та диспластичних процесах;
- 10) з метою оцінки ефективності лікування захворювань кісток;
- 11) для прогнозування і виявлення ускладнень при ендопротезуваннях великих суглобів.

Низькі променеві навантаження на скелет і організм в цілому при застосуванні мічених ^{99m}Tc фосфатів дозволяє проводити дослі-

дження багаторазово, в динаміці і для оцінки ефективності лікування.

Фінансування

Дане дослідження зовнішнього фінансування не отримувало.

Конфлікт інтересів

Дана публікація не викликає будь-якого конфлікту між авторами, не була і не буде предметом комерційної зацікавленості чи винагороди в будь-якій формі.

Згода на публікацію

Дотримано усіх правил та положень комітету етики наукових публікацій (COPE)

ORCID та внесок авторів:

[0000-0002-7345-5124](https://orcid.org/0000-0002-7345-5124) (A, B, D, F) Nechayev Mykyta

[0000-0003-4210-1566](https://orcid.org/0000-0003-4210-1566) (A, B, C, D, F)

Tkachenko Mykhailo

[0000-0001-9527-4925](https://orcid.org/0000-0001-9527-4925) (A, B, C, E, F)

Romanenko Hanna

[0000-0003-1444-6858](https://orcid.org/0000-0003-1444-6858) (A, B, C, D, F)

Myronova Olena

[0000-0001-5435-9105](https://orcid.org/0000-0001-5435-9105) (B, C, D, E, F) Mazur

Anastasiia

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

ЛІТЕРАТУРА

1. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, Van der Bruggen W, Mohan HK, et al.; The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. EANM Bone & Joint Committee and the Oncology Committee. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Aug;43(9):1723-38. doi:10.1007/s00259-016-3415-4. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27262701; PMCID: PMC4932135.
2. Брега ГС, Васильєва НФ, Пулюй Іван Павлович. Енциклопедія історії України : у 10 т. / редкол.: В. А. Смолій (голова) та ін. ; Інститут історії України НАН України. – К. : Наукова думка, 2012. – Т. 9 : Прил – С. – С. 60. – 944 с. : іл. – ISBN 978-966-00-1290-5.
3. Голка ГГ, Бур'янов ОА, Климовицький ВГ. Травматологія та ортопедія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів – Вінниця: Нова Книга, 2014. – 416 с.
4. Прадіп Р Пател. Radiology. John Wiley Sons Ltd / 2020 / ISBN 9781119550341- P 248.
5. Sten Carlson. A Glance At The History Of Nuclear Medicine, Acta Oncologica, 34:8, 1095-1102, DOI:10.3109/02841869509127236
6. Newman SP, Pitcairn GR, Hirst PH. A brief history of gamma scintigraphy. J Aerosol Med. 2001 Summer;14(2):139-45. doi:10.1089/08942680152484072. PMID: 11681646.
7. Hutton B. F. The origins of SPECT and SPECT/CT. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2014. – Vol. 41, Suppl. 1. – P. 3–16.
8. Gary J.R. PET and PET/CT imaging of skeletal metastases// Cook The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Sutton, UK Cancer Imaging (2010) 10, 153-160 DOI:10.1102/1470-7330.2010.0022
9. Усенко О, Кости́лев М, Король П, Северин Ю, Щербіна О. Гібридні установки для мультимодальної візуалізації ПЕТ/ОФЕКТ/КТ в Україні та забезпечення контролю якості в ядерній медицині. Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, (4), 16–22. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2020-4-2>

10. Мечев Д С, Щербіна О В. Радіонуклідні методи дослідження скелету: роль в клінічній практиці. Радіологічний вісник. 2011. Т. 38, № 1. С. 23-25.
11. Palestro C.J., Kim C.K., Swyer A.J., Vallabhajosula S., Goldsmith S. Radionuclide diagnosis of vertebral osteomyelitis: In-111-leukocyte and Tc-99mMDP bone scintigraphy. J. Nucl. Med. 1991. Vol. 32.; P. 1861-1865.
12. Ткаченко ММ, Романенко ГО, Макаренко АВ, Миронова ОВ. Оптимізація скінтиграфічних досліджень з нефротропними препаратами. Радіологічний вісник. 2019. № 1/2 (70–71); С. 127.
13. Ткаченко М, Романенко Г, Миронова О, Мазур А, Макаренко А, Горіянова Н. Переваги багатоцільової скінтиграфії в діагностиці раку нирки. УРОЖ [інтернет]. 30, Вересень 2023; 31(3):285-02. <https://ukroj.com/index.php/journal/article/view/204>
14. Сатир МВ, Солодяннікова ОІ, Кундін ВЮ, Ярошенко ОЮ, Ніколов МО. Порівняння планарної остеосцинтиграфії та ОФЕКТ при доброякісних та злоякісних ураженнях опорно-рухового апарату у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. УРЖ. 2015. Т. XXIII. Вип. 3 с. 114-116.
15. Солодяннікова ОІ, Сукач ГГ, Северин ЮП, Войт НЮ. Позитронна емісійна томографія. Можливості клінічного використання. Променева діагностика, променева терапія. Наук-практ конф «Актуальні питання використання сучасного рентгенологічного обладнання». Наукові статті та тези доповідей. Київ, 2007. 59–65.
16. Casali M, Lauri C, Altini C, et al. State of the art of 18F-FDG PET/CT application in inflammation and infection: A guide for image acquisition and interpretation. Clin. Transl. Imaging 2021, 9, 299–339.
17. Bartel TB, Kuruva M, Gnanasegaran G, Beheshti M, Cohen EJ, Weissman AF et al. SNMMI Procedure Standard for Bone Scintigraphy 4.0. J Nucl Med Technol. 2018 Dec;46(4):398-404. PMID: 30518604.
18. Brenner AI, Koshy J, Morey J. et al. The bone scan. J. Semin. Nucl. Med. 2012. Vol. 42, N 1. ; P. 11–26.
19. Fornetti, J, Welm AL., Stewart SA. Understanding the bone in cancer metastasis. Journal of Bone and Mineral, 33(12), 2099–2113. doi:10.1002/jbmr.3618.
20. Zhang L, Gong Z. Clinical characteristics and prognostic factors in bone metastases from lung cancer. Medical Science Monitor, 23, 4087–4094. doi:10.12659/msm.902971.
21. Chen SC, Kuo PL. Bone metastasis from renal cell carcinoma. International Journal of Molecular Sciences, 17(6), 987. doi:10.3390/ijms17060987.
22. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment. International Journal of Molecular Sciences, 20(23), 6047. doi:10.3390/ijms20236047.
23. Мечев ДС, Бабій ЯС, Щербіна ОВ. ОФЕКТ та МРТ в діагностиці метастазів в скелет у хворих на рак молочної та передміхурової залоз. Збірка наукових робіт Асоціації радіологів України: Променева діагностика, променева терапія. 2002. Вип. 12; С. 59 – 65.
24. Кундін ВЮ, Сатир МВ, Солодяннікова ОІ. Диференційна діагностика доброякісного та злоякісного ураження хребта за допомогою додаткових режимів остеосцинтиграфії. Клін. онкологія. 2011. № 3. С. 96–100.
25. Vassiliou V, Andreopoulos D, Frangos S, Tselis N. et al. Bone metastases: assessment of therapeutic response through radiological and nuclear medicine imaging modalities. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011. Vol. 23 (9). P. 632 – 645.
26. Ткаченко ММ, Романенко ГО, Миронова ОВ та ін. Значення радіонуклідних методів дослідження при встановленні діагнозу карциноми нирки. Радіологічний вісник. 2021. № 1/2 (78–79). С. 57–58.
27. Van der Wall H, Magee M, Reiter L. et al. Degenerative spondylolysis: a concise report of scintigraphic observations. Rheumatology, 45(2): 209–211.
28. Romer W, Nomayr A, Uder M. et al. SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients. J. Nucl. Med., 47: 1102–1106.
29. Schlenkhoff C, Mantovani P, Randau T. The value of 99mTc bone scintigraphy in detecting a low grade infection of a total hip or knee arthroplasty. Eur. J. Nucl. Med. 2017. Vol. 44, Suppl. 2. P. 256.
30. Сиваченко ТП. Ядерная медицина, Киев, «Здоровья», 1991.
31. Коваль ГЮ, Мечев ДС, Сиваченко ТП та ін. Променева діагностика. Київ, Медицина України, т. І, 832 с.
32. Rosado-de-Castro PH, Lopes de Souza SA, Alexandre D. et al. Rheumatoid arthritis: nuclear medicine state-of-the-art imaging. World J. Orthop. 2014. Vol. 5, № 3. P. 312-318
33. Мілько ВІ, Матвієнко ВІ. Радіонуклідная диагностика, оценка эффективности лечения некоторых заболеваний. Киев, 1991.
34. Buchbender C, Ostendorf B, Mattes-Gyorgy K. et al. Synovitis and bone inflammation in early rheumatoid arthritis: high-resolution multi-pinhole SPECT versus MRI // Diagn. Interv. Radiol. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 20-24.
35. Valero-Martínez C, Castillo-Morales V, Gómez-León N, Hernández-Pérez I, Vicente-Rabáneda EF, Uriarte M, Castaneda S. Application of Nuclear Medicine Techniques in Musculoskeletal Infection: Current Trends and Future Prospects. J. Clin. Med. 2024, 13, 1058. <https://doi.org/10.3390/jcm13041058>.
36. Король ПО. Роль параметрів остеосцинтиграфії в діагностиці імплант-асоційованих параендопротезних ускладнень при ендопротезуванні кульшових та колінних суглобів. Травма. 2017. Т. 18, № 1. С. 58-62. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Travma_2017_18_1_8.

37. Ткаченко ММ, Король ПО. Роль трифазової остеосцинтиграфії при ендопротезуванні кульшових і колінних суглобів учасників ліквідації наслідків аварії на чорнобильській атомній електростанції. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 476–483.

38. Портняга ЄМ, Скокова НВ, Ткаченко ММ, Романенко ГО. Радіонуклідна діагностика при метастазуванні раку передміхурової залози у кістки. УНММЖ. № 3 (96). С. 30–33. URI: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/2719>

39. Bartel TB, Kuruva M, Gnanasegaran G, Beheshti M, Cohen EJ, Weissman AF, Yarbrough TL. SNMMI Procedure Standard for Bone Scintigraphy 4.0. J Nucl Med Technol. 2018 Dec;46(4):398-404. PMID: 30518604.

40. Ткаченко ММ, Романенко ГО, Миронова ОВ. Оцінка ефективності ранньої діагностики злоякісного первинного ураження кісток за допомогою скінтиграфічного дослідження. Радіологічний вісник. 2022. № 1/2 (80–81). С. 50.

Osteoscintigraphy in modern clinical practice (literature review)

Nechayev Mykyta¹, Tkachenko Mykhailo², Romanenko Hanna², Makarenko Anatoliy², Myronova Olena², Mazur Anastasiia²

¹ National Children's Specialized Hospital "Ohmatdyt", Department of Nuclear Medicine, Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Department of Radiology and Radiation Medicine, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Romanenko Hanna

E-mail: ganusya96@gmail.com

+380503127031

Abstract: the article examines the basics of Radionuclide bone imaging of the skeleton, the history of the method's development, its capabilities, limiting factors, and prospects for further advancement. Today, bone scintigraphy holds a leading position in oncological practice and in other clinical practices for detecting and differentiating inflammatory processes in bones. It is currently one of the most in-demand and widely used nuclear medical procedures due to its high sensitivity for detecting bone pathologies. In clinical practice, scintigraphy and SPECT/CT of the skeleton are one of the unique and promising directions, due to the development of new radiopharmaceuticals, the improvement of functional outcomes, treatment monitoring, and the enhancement of quality of life for oncology patients. Recently, the methodology of bone scintigraphy has undergone significant development and refinement, enhancing its diagnostic capabilities. However, its classification as a third-tier radiological diagnostic method has resulted in insufficient awareness among physicians of various specialties, limiting the full usage of its potential. Such information is essential for modern physicians, as nuclear medicine continues to expand and integrate into numerous fields of medical science. This review provides updated indications for the usage of bone scintigraphy in various musculoskeletal disorders and highlights the significance of radionuclide scanning in treatment monitoring. In our view, this article will be of clinical interest to internists, rheumatologists, radiologists, orthopedic surgeons, oncologists, rehabilitation specialists, and other professionals involved in managing musculoskeletal pathologies.

Keywords: [Neoplasms](#); [Bone Diseases](#); [Metastases](#); [Osteoblasts](#); [Osteocytes](#); [Radio-isotope](#); [Radiopharmaceuticals](#); [Skeleton](#); [Spine](#); [Nuclear Medicine](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.858-037:004.85.032.26

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.92-96](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.92-96)

Received: October 12, 2024

Accepted: January 08, 2025

Parkinson's Disease Prediction Using Deep Learning Classification Algorithms

Kayacioglu Rumeysa¹, Kacar Fırat²¹ School of Technical Sciences, Mus Alparslan University, Mus, Turkey² Department of Electric – Electronic Engineering, Istanbul University – Cerrahpasa, Istanbul, Turkey**Address for correspondence:**

Kayacioglu Rumeysa

E-mail: m.rmays@hotmail.com

Abstract: complaints arising from neurological disorders continue to increase today. At the same time, studies on diagnosis and treatment methods in medicine are increasing as technology advances. With the increasing interest in these areas, studies have been carried out on various diagnosis and follow-up systems related to Parkinson's disease. For this purpose, in this study, we studied the classification of a data set consisting of various voice recordings for each patient with the designed deep learning architecture in order to assist in the more objective diagnosis of Parkinson's disease. Although it is important for the estimation of the study to find different sound samples of each subject in the data set, it is not known how much these recordings represent all the sound recordings of the person. Recurrent neural networks, which are a deep learning architecture, are an efficient system that can achieve high success in voice data and can be preferred in the diagnosis and follow-up of Parkinson's disease. However, this study showed that in such a network design, much larger and more diverse data are needed to increase the classification rate, to make more accurate predictions in the field of medicine, and to make remote diagnosis.

Keywords: Neurodegenerative disorder, artificial intelligence, deep learning, classification.

Introduction

Neurological diseases have affected and continue to affect a lot of people all over the world from past to present. In addition, the number of people dying from neurological causes is increasing day by day. It is known that the frequency of encountering Parkinson's disease varies depending on factors such as age and gender. It is thought that Parkinson's disease, which occurs at an early age, is caused by genetic factors [1,2]. The symptoms of Parkinson's disease are increasing and its progression cannot be stopped [3].

Today, patients have to go to the hospital in order to diagnose the disease and follow the process, and this leads to loss of time and cost. This is because the examination needs to be repeated when the disease is active and passive. In this process, when the patients are examined by specialist doctors and the symptoms are followed, disagreements may arise due to subjective diagnoses. At this stage, it is believed that the development of a successful decision support mechanism that helps the diagnosis and follow-up of doctors will be beneficial for patients and doctors. Thus, time and workload

will be saved and the cost will be kept lower due to early diagnosis [1]. A lot of research has been done on the relationship between Parkinson's disease and speech, and it has been proven how much they are related to each other [4]. In addition, it was concluded that with the progression of the disorder, the voice could not be used efficiently enough during speech [5]. In this study, it has been studied to develop a decision support system that can help doctors in diagnosing Parkinson's disease and following the disease. It is aimed that the designed deep learning network can distinguish individuals with Parkinson's disease from healthy individuals and classify them successfully. Various studies have been carried out with machine learning methods on the classification of voice data in Parkinson's disease and relevant results are presented. However, studies on the classification of audio data with deep learning architectures are extremely inadequate.

Aim

In this study, it has been studied to develop a decision support system that can help doctors in diagnosing Parkinson's disease and following the disease. It is aimed that the designed deep learning network can distinguish individuals with Parkinson's disease from healthy individuals and classify them successfully.

Materials and methods

One of the main symptoms in the diagnosis of Parkinson's disease is voice disorders. Voice disorder symptoms have an important place in the diagnosis of the disease and in the follow-up of the progress of the disease [1].

Data collected for a previous study was used in this study. Relevant data were obtained from 20 Parkinson's disease patients (14 men, 6 women) who applied to the Neurology Department of Istanbul University Cerrahpasa Faculty of Medicine and 20 healthy subjects (10 men, 10 women) who applied to the same unit.

The subjects were told 26 different sound samples and their voices were recorded. These sound samples consisted of numbers, words, continuous vowels, and short sentences.

In the study, classification was made with Recurrent Neural Networks (RNN), which is a deep learning architecture.

The connections between the units of the RNN form a directed loop. This loop allows behavior to be processed temporally and dynamically. Recurrent Neural Networks can use their input memory to process inputs randomly [6]. It is assumed that all inputs and outputs are independent of each other in systems where the data is image. On the contrary, if the system to be created depends on the time variable, there is no independence. The RNN architecture is built on sequential information processing and is called recurrent because it continues based on previous outputs for each item in the array [7].

Recurrent Neural Networks evaluate previous information and what they have learned at the moment together. In RNN, the input of the next operation is the output of the previous operation. Therefore, it differs with feedforward neural networks [8].

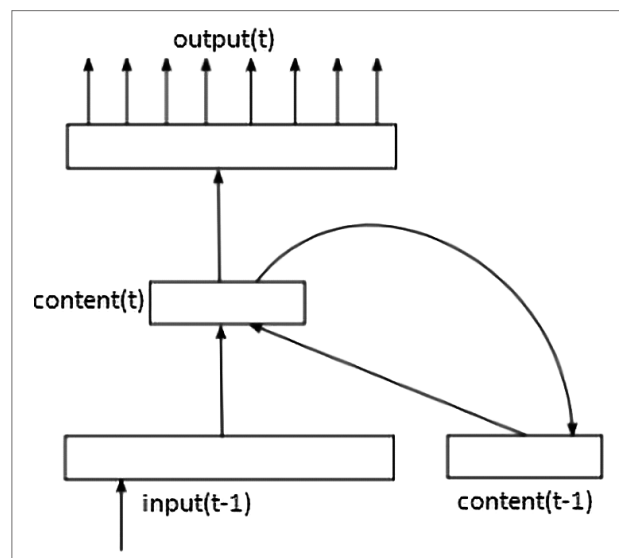


Figure 1. Recurrent Neural Network [9]

RNN architecture operates on the memory it has. This memory is required for output that needs input data with a pattern. Such datasets cannot be trained with feedforward networks. For this reason, recurrent neural networks are needed in such datasets from language, text and sensors [10].

Recurrent neural networks have produced fertile results in many natural language processing studies. At this point, the most frequently used type of RNN is Long Short Term Memories (LSTM).

Various application areas of RNN architecture are as follows;

- Machine translation
- Speech recognition
- Language modeling and text creation [8].

LSTM network structures, which is a type of RNN architecture, have been designed to solve long-term dependencies encountered in practice. The results of LSTM architectures in speech/text processing areas are extremely good [9]. The LSTM architecture, which was first introduced by Hochreiter and Schmidhuber, was mentioned in 1997 [11].

In the LSTM architecture, a forget gate is added to prevent memorization and reset itself, and surveillance connections have been added to make learning positioning easier [12,13].

Results

After the researches and the codes written, the success rate of diagnoses made with voice data in Parkinson's disease was examined. The training set consists of data containing 26 different voice samples from 40 subjects.

The data used in deep learning training are labeled as 1 if the subject is a patient, 0 if not. These labels are recorded in the table.

The deep learning architecture running in the background makes classification by scanning the loaded data. It makes the classification in the way he learns from the data it uses in education.

- The relevant data set was transferred to the MATLAB (Matrix Laboratory) workspace and divided into training, validation and test set.
- Network design was done through the deep network designer toolbox.
- The accuracy of the network structure was analyzed and the error-free neural network was imported. (Fig. 2)
- The training preferences of the neural network are set and the network training is started.
- The training process was followed on the graph. Accuracy and loss rates were followed and worked to get the most appropriate result.
- The accuracy, sensitivity and specificity of the trained neural network were measured.

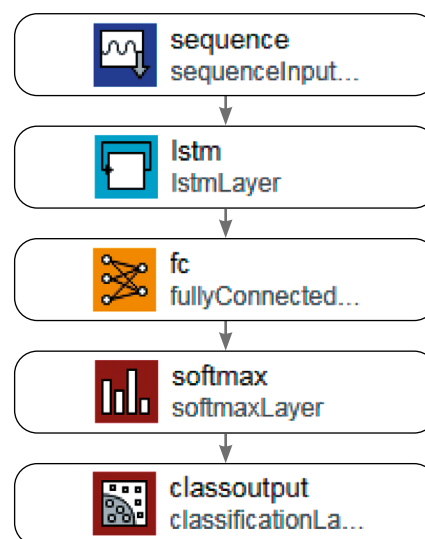


Figure 2. Deep Network Designer Toolbox-network design

The accuracy, sensitivity and specificity results obtained on the classification of sound samples are shown in Table 1.

Table 1. Accuracy, sensitivity and specificity results obtained using the k nearest neighbor algorithm

k	Accuracy (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
1	57,69	57,30	58,33
2	52,40	53,00	48,00
3	53,85	62,80	51,50
4	49,04	56,80	47,40
5	52,40	49,70	73,90

Conclusions

In machine learning methods, features must be introduced to the network in order for the network to be able to classify. In deep learning, the features do not need to be introduced to the network in order for the system to perform the classification. In the study, the classification was made with a dataset in which many different sound samples were collected, thus laying the groundwork for more comprehensive research. In this respect, the related study is a good preliminary study. On the other hand, such a system should have a much larger dataset and be run with a new generation operating system with a greater amount of computing power. Thus, it

will be a system that is closer to the targeted results and more helpful to the doctor. This study, which is open to development, has gained the quality of a study that can be used for new studies and can be useful for other researches based on the success rate it offers and the points it has determined.

Financing

This study is a part of the master's thesis titled «Investigation of Diagnostic Success Rate with Voice Data in Parkinson's Disease» of Istanbul University – Cerrahpasa Graduate Education Institute, Department of Biomedical Engineering. «This study did not receive external funding»

Conflict of interest

The authors certify the absence of conflicts of interest.

Consent to publish

All authors have read the text of the manuscript and have given their consent for its publication.

ORCID ID and autor contributions

0000-0003-1829-9947 (A, B, C, D)

Kayacioglu Rumeysa

(A, E, F) Kacar Fırat

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of article.

REFERENCES

1. Şakar BE. Çoklu Ses Kayıtları İçeren Bir Parkinson Konuşma Veri Kümesinin Toplanması ve Analizi [Collection and Analysis of a Parkinson's Speech Dataset with Multiple Voice Recordings] [PhD thesis] [Turkish]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü; 2014. p. 1-30.
2. Apaydın H, Özekmekçi S, Oğuz S, Zileli İ. Parkinson Hastalığı ve Yakınları İçin El Kitabı [Parkinson Disease and Handbook for Relatives] [Turkish]. İstanbul: Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti.; 2013.
3. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(5):867-76.
4. Ho A, Bradshaw JL, Iansek R. For better or for worse: the effect of Levodopa on speech in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23(4):574-80.
5. Harel B, Cannizzaro M, Snyder PJ. Variability in fundamental frequency during speech in prodromal and incipient Parkinson's disease: A longitudinal case study. *Brain Cogn.* 2004;56:24-29.
6. Kombrink S, Mikolov T, Karafiat M, Burget L. Recurrent neural network based language modeling in meeting recognition. In: *Interspeech, ISCA*; 2011 Aug 27-31; Florence, Italy. 2011. p. 2877-80.
7. Graves A, Jaitly N. Towards End-To-End Speech Recognition with Recurrent Neural Networks. In: *Proceedings of the 31st International Conference on Machine Learning, PLMR*; 2014 Jun 21-26; Beijing, China. 2014;32(2):1764-72.
8. Arslan M. Bir İnsan Çiz Projektif Testi Yapay Zeka Tabanlı Sistem Tasarımı [A Human Figure Drawing Projective Test Artificial Intelligence-Based System Design] [master's thesis] [Turkish]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü; 2020. p. 24-40.
9. Şeker A, Diri B, Balık HH. Derin öğrenme yöntemleri ve uygulamaları hakkında bir inceleme [A Review on Deep Learning Methods and Applications] [Turkish]. *Gazi Mühendislik Bilimleri Dergisi.* 2017;3(3):47-64
10. Poggio T, Girosi F. Networks for approximation and learning. *IEEE.* 1990;78(9):1481-97.
11. Hochreiter S, Schmidhuber J. Long Short-Term Memory. *Neural Comput.* 1997;9(8):1735-80.
12. Gers FA, Schmidhuber J, Cummins F. Learning to forget: continual prediction with LSTM. *Neural Comput.* 2000;12(10):2451-71.
13. Meyes R, Donauer J, Schmeing A, Meisen T. A recurrent neural network architecture for failure prediction in deep drawing sensory time series data. *Elsevier.* 2019;34:789-97.

Прогнозування хвороби Паркінсона за допомогою алгоритмів класифікації глибокого навчання

Kayacioglu Rumeysa¹, Kacar Firat²

¹ School of Technical Sciences, Mus Alparslan University, Mus, Turkey

² Department of Electric – Electronic Engineering, Istanbul University – Cerrahpasa, Istanbul, Turkey

Address for correspondence:

Kayacioglu Rumeysa

E-mail: m.rmys@hotmail.com

Анотація: скарги на неврологічні розлади сьогодні продовжують зростати. У той же час дослідження діагностики та методів лікування в медицині збільшуються з розвитком технологій. Зі зростанням інтересу до цих областей були проведені дослідження різних систем діагностики та подальшого спостереження, пов'язаних із хворобою Паркінсона. З цією метою в цьому дослідженні ми вивчили класифікацію набору даних, що складається з різних записів голосу для кожного пацієнта з розробленою архітектурою глибокого навчання, щоб допомогти у більш об'єктивній діагностиці хвороби Паркінсона. Хоча для оцінки дослідження важливо знайти різні звукові зразки кожного суб'єкта в наборі даних, невідомо, наскільки ці записи представляють усі звукові записи людини. Повторювані нейронні мережі, які є архітектурою глибокого навчання, є ефективною системою, яка може досягти високого успіху в голосових даних і може бути відданою перевагі в діагностиці та подальшому спостереженні за хворобою Паркінсона. Однак це дослідження показало, що в такій структурі мережі необхідні набагато більші та різноманітніші дані для підвищення рівня класифікації, для більш точних прогнозів у галузі медицини та для дистанційної діагностики.

Ключові слова: Нейродегенеративний розлад, штучний інтелект, глибоке навчання, класифікація.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC 616.9:616.4

UDC: 614.2:616-036.88-037:[616.98:578.834COVID19

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.97-113](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.97-113)

Received: October 10, 2024

Accepted: January 13, 2025

Predicting models of inpatient death risk accompanied by coronavirus disease in healthcare establishments as an additional tool for decision-making

Antonyuk Olena¹, Stavyskyi Oleksii²

¹ Bogomolets National Medical University, KAPITAL Ltd.

(Medical Centre Universal Clinic «Oberig»),

National Military Medical Clinical Centre «Main Military Clinical Hospital», Kyiv, Ukraine.

² Lyceum of Information Technologies, Oleksandriia, Ukraine

Address for correspondence:

Antonyuk Olena

e-mail: lena.nmu@gmail.com

Abstract: we aimed to analyse risk prediction models and propose a new model for predicting in-hospital death risks. **Materials and methods.** We conducted a retrospective case-control study, analysing cases of hospitalisations of patients with severe and moderate COVID-19 from 2020 to 2021 (n=129). **Results.** We found that such factors significantly influence mortality risk: age (OR 0,866; 95% CI 0,8–0,9; p<0,001), lymphocyte absolute ratio (OR 0,000144; 95% CI 0.00000513-0.00407; p<0,001), C-reactive protein (OR 1,2; 95% CI 1,010-1,030; p<0,001), albumin baseline (OR 0,796; 95% CI 0,661-0,959; p<0,05), minimal albumin (OR 0,716; 95% CI 0,593-0,864; p<0,001), eGFR minimal (OR 0,951; 95% CI 0,93-0,972; p<0,001), INDEX PLRI score (OR 1,7; 95% CI 1,3–2,2; p<0,001), PADUA score (OR 4,49; 95% CI (2,25-8,94; p<0,001), respiratory insufficiency (OR 22,6; 95% CI (7,79-65,6; p<0,001), parenchymal involvement on multisectoral computer tomography (MSCT), % (OR 1,04; 95% CI 1,02-1,060; p<0,001), severity of lung damage on MSCT (pulmonary parenchymal involvement) over 50% (OR 4,96; 95% CI 2,08-11,8; p<0,001), hypertension in the medical history (OR 2,38; 95% CI 1,1–5,1; p = 0,026). **Conclusion.** We used models to predict the risk of in-hospital death. The area under the curve is 0.976, with a 95% confidence interval (CI) of 0.951-1. At the threshold point, 0.366, sensitivity is 95%, and specificity is 92,6%. We created a web version of the COVID-19 lethality calculator, which also works in Excel and could be helpful for viral or bacterial pneumonia. The calculator is available online. We propose to focus on clinical conditions and underlying comorbidities in decision-making despite the absence of data on the decompensation of diabetes mellitus, as we did not find any difference in the groups in the level of HbA1c (p=0.0662). Respiratory insufficiency could worsen progressively, so it is necessary to monitor clinical data. We analysed the presence of hypertension, diabetes mellitus and cardiovascular diseases (ischemic heart diseases, stroke, myocardial infarction, etc.) in medical history. We didn't focus on decompensation for diabetes or destabilisation of heart diseases as in the pandemic, the presence of SARS-CoV-2 could rapidly influence the severe course of COVID-19, which was proved in numerous studies and clinical recommendations. If there are enough resources, it is advisable to hospitalise patients with noncommunicable diseases after assessment of risk before SpO2 rapid decline. In the discussable

cases, a Calculator for evaluating underlying conditions could be used as an additional tool (the area under the curve is 0.766, 95% CI 0.548 – 0.984). At the threshold of 0.244, sensitivity is 87,5% and specificity – 68,8%. We suggest adding information on hospital admission criteria concerning underlying conditions rather than age factors. As in the elderly population, we received comparable results in risks in younger individuals with signs of metabolic syndrome or other non-communicable diseases. Further study is necessary to assess body mass index (BMI) as in our cohort, there was minor information on anthropological data. For a better understanding of the influence of adipose tissue on inflammatory laboratory results, we should use international study data, focus on outcomes assessment for the Ukrainian population, and assess risk individually.

Keywords: [Health Policy](#); [Public Health](#); [Noncommunicable Diseases](#); [Pneumonia](#); [Linear Models](#); [Delivery of Health Care](#); [Metabolic Syndrome](#).

Introduction

Focusing on COVID-19 outcomes is still a relevant research direction; nevertheless, the pandemic has already stopped. Such considerations have led to numerous studies of previous disease results, which may help manage further healthcare emergencies.

Aim

The study aimed to analyse risk prediction models and propose a new model for predicting in-hospital death risks.

Materials and methods

We used the statistical method, modelling, and structural-logical analysis methods. We conducted a retrospective case-control study at KAPITAL Ltd. (Medical Centre «Universal Clinic «Oberig»), analysing cases of hospitalisations of patients with severe and moderate COVID-19 from 2020 to 2021 (n=129). We divided patients into two groups: discharged from the hospital (hospitalized (not deceased), group 1, n=88) and deceased (those who died, group 2, n=41). All patients had COVID-19 diagnosed due to PCR tests in the presence of RNA or a rapid test for SARS-CoV-2 antigens (table 1).

The data were processed using EZR [1]. Statistical analysis was conducted in R (R Core Team, 2023; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). We used the medical data from the database of medical cards of inpatients of COVID-departments. Obtained data included demographical information (gender, age), where available – body mass index (BMI), complaints on the admission, presence of comorbidities, results of laboratory tests including

absolute count ($10^9/L$) of lymphocytes (LYM), biochemical blood analysis results on admission (baseline): ALT, AST, their ratio, creatinine, maximal C-reactive protein (CRP); estimated GFR on admission (eGFR CKD-EPI), the maximum creatinine level ($\mu\text{mol/L}$), the minimum eGFR CKD-EPI, the severity of COVID-19 and degree of respiratory insufficiency. We used continuous Shapiro-Wilk normality test for quantitative indicators, after that, we calculated the mean value (M), standard error ($\pm m$) and 95% confidence interval (95% CI) (in the case of normal distribution) and the median value (Me) and interquartile range (IQR) for values with non-parametric distribution. We defined prevalence (%) and 95% confidence interval (95% CI) for qualitative values. We used the Mann-Whitney test for comparing mean values in the groups for quantitative values, and the chi-square test (with Yates' correction) for qualitative ones. After that we used logistic regression to estimate the association of factorial features with further risk assessment. We also assessed the odds ratio (OR) with 95% CI. We performed all calculations for a critical significance level of 0.05.

We searched PubMed for the terms «model covid-19 death in-hospital prediction». We tried to summarise information on the presence of underlying clinical conditions which may interfere with the risk of death. In our previous study we proposed a methodology of assessment of a personalized lethality risk index (PLRI), which allowed us to integrate some clinical characteristics such as age, BMI over 30 kg/m^2 , cerebrovascular events, heart diseases, presence

of respiratory insufficiency with $\text{SpO}_2 < 92\%$ and typical for COVID-19 computer tomographical pattern of parenchymal involvement (over 50%) [2]. In this paper we used results of previous calculations and named PLRI as INDEX. For the patients with severe hypoxemia hospitalisation to the intensive care unit ward was organised.

We presented clinical and demographic characteristics in the table 1.

As we can see that the group of patients were predominantly older than in general population (there were 914 cases of hospitalisation with COVID-19 since late September 2020 till July 2021 (males – 503 (55%), females 411 (45%), median age is 61 years). In 2020 19 patients (4,83%) died in COVID-departments among 393.

It means that the rate of in-patient death was not high and could be comparable with good results of prominent European and USA centres, for example, the mortality rate in the patient cohort was 5.3% in USA [32].

Results

The results of laboratory tests and instrumental results in the groups are presented below in Table 2.

It should be noted that 29 patients with diabetes mellitus were in both groups, with mean (IQR) HbA1c 6.8% (5.9-6.9). Six of them (20.7% (95% CI 8-39.7%)) had decompensated diabetes with HbA1c over 7.5%. There was no significant difference between the medium level of HbA1c in the groups ($p=0.066$).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study population

Characteristic	Measures	Both groups N (%)	Hospitalized (not deceased) (n=88) N (%)	Deceased (n=41) N (%)	p
Sex	Females	73 (56.6%)	53 (60.2%)	20 (48.8%)	$p=0.3$
Age	Me (IQR)	79.1 (78-83)	81.18 (79-84)	74.59 (70-80)	$*p<0.0001$
Comorbidities	Hypertension	58 (45%)	34 (38.6%)	24 (58.5%)	$*p=0.04$
	CVD	15 (11.6%)	8 (9.1%)	7 (17.1%)	$p=0.30$
	Diabetes	29 (22,5%)	16 (18,2%)	13 (31,7%)	$p=0.14$
	Malignancy	16 (12.4%)	10 (11.4%)	6 (14.6%)	$p=0.8$
BMI, kg/m ²	M (sd)	28.8 (5.4)	27.6 (4.7)	31.2 (6.2)	$p=0.12$
eGFR on admission, ml/min	M (sd)	60.1 (20.8)	60.2 (19.1)	59.9 (4.2)	$p=0.95$
HbA1c on admission, %	Me (IQR)	5.6 (4.8-6.1)	5.4 (4.8-5.9)	5.95 (5.1-6.5)	$p=0.07$
Prevalence of cough	Absolute data, n/% (95% CI)	60/46.5 (37.7-55.5)	44/50 (39.1–60.9)	16/39 (24.2–55.5)	$p=0.33$
Prevalence of dyspnoea	Absolute data, n/% (95% CI)	59/45.7 (36.9-54.7)	26/29.5 (20.3–40.2)	23/56.1 (39.7–71.5)	$*p=0.007$
Reported fever	Absolute data, n/% (95% CI)	97/75.2 (66.8-82.4)	67/76.1 (65.9–84.6)	30/73.2 (57.1–85.8)	$p=0.89$
Prevalence of weakness	Absolute data, n/% (95% CI)	124/96.1 (91.2-98.7)	86/97.7 (92–99.7)	38/92.7 (80.1–98.5)	$p=0.37$
Diarrhoeal syndrome	Absolute data, n/% (95% CI)	11/8.5 (4.3-14.7)	8/9.1 (4–17.1)	3/7.3 (1.5–19.9)	$p=1$
COMORBIDY, scores	Me (QI–QIII)	2.1 (1-3)	2.04 (1-3)	2.27 (2-3)	$p=0.12$
INDEX PLRI, score	Me (QI–QIII)	4.4 (3-5)	3.98 (3-5)	5.3 (4-6)	$*p<0.001$
PADUA score	Me (IQR)	3.16 (3-4)	2.97 (3-3)	3.58 (3-4)	$*p<0.0001$

Table 2. Laboratory and instrumental parameters in the study groups

Parameter	Hospitalized (not deceased) (n=88)	Deceased (n=41)	p
Severity of lung damage on MSCT (pulmonary parenchymal involvement), % (95% CI)	31.43 (15–42.5)	57.9 (40–75.8)	*p<0.001
Minimal absolute lymphocyte count, x10 ⁹ /L, Me (QI–QIII)	0.7 (0.4–0.9)	0.24 (0.11–0.28)	*p<0.001
Maximal C-reactive protein level, mg/L, Me (QI–QIII)	55.1 (16.9–78.4)	129.4 (73–178.9)	*p<0.001
Ferritin, µg/L, Me (QI–QIII)	479.5 (156–558)	1012 (446.5–1175)	*p<0.001
IL-6, pg/mL, Me (QI–QIII)	40.4 (9.3–43.5)	64.5 (17.7–74.9)	*p<0.01
HbA1c, Me, % (95% CI)	5.4 (4.8–5.9)	5.95 (5.08–6.52)	p=0.066
Alanine aminotransferase (ALT), U/L Me (QI–QIII)	30.7 (16.6–40)	44 (20.3–41.9)	p=0.442
Aspartate transaminase (AST), U/L Me (QI–QIII)	39.3 (25.7–47.3)	59.5 (28.5–53.5)	p=0.078
AST/ALT Me (QI–QIII)	1.4 (1.0–1.8)	1.8 (1.1–1.5)	p=0.803
Baseline albumin, g/L M (sd)	36.5 (4.2)	32.8 (4)	*p=0.009
Minimal albumin, g/L M (sd)	34.7 (5.1)	28.2 (3.5)	*p<0.001
Creatinine on admission, mcmol/L	94.9 (71.9–107.7)	112.19 (73.71–124.95)	p=0.253
Maximal creatinine, mcmol/L	96.7 (75.2–112.3)	206.72 (106.94–246.3)	*p<0.001
eGFR CKD-EPI on admission, M (sd) ml/min	60.2 (19)	59.9 (24.2)	p=0.949
Minimal eGFR CKD-EPI Me (QI–QIII), ml/min	59.8 (43.4–75.7)	36.9 (16.4–52.9)	*p<0.001

* – p<0.05 statistically significant difference between groups

Table 3. Univariate logistic regression model lethality (inpatient death) risk

Factorial characteristic	Model coefficient, b±m	Significance, p	Odds ratio, OR (95% CI)	Area under receiver operating-characteristic (ROC) curve AUC (95% CI)
Lymphocytes absolute ratio, 10 ⁹ /L	-8.8424±1,73	0.000000208	0.000144 (0.00000513–0.00407)	0.905 (95% CI 0.844 – 0.965)
max CRP, mg/L	0.0178±0,0037	0.00000203325	1,02 (1,010–1,030)	0.813 (95% CI 0.735 – 0.892)
Baseline albumin, g/L	-0.23±0,095	0.01615	0,796 (0,661–0,959)	0.741 (95% CI 0.572 – 0.91)
Min albumin, g/L	-0.33±0,096	0.000500	0,716 (0,593–0,864)	0.851 (95% CI 0.705 – 0.997)
min eGFR, ml/min	-0.05±0,011	0.00000688	0,951 (0,93–0,972)	0.773 (95% CI 0.67 – 0.876)
INDEX, scores	0.53±0,14	0.00011400	1,7 (1,3–2,2)	0.733 (95% CI 0.642 – 0.824)
PADUA score	1.5±0,35	0.00001948	4,49 (2,25–8,94)	0.717 (95% CI 0.629 – 0.804)
Respiratory insufficiency	3.12±0,54	0.00000000963	22,6 (7,79–65,6)	0.929 (95% CI 0.869 – 0.988)

Table 3. (continued)

Factorial characteristic	Model coefficient, $b \pm m$	Significance, p	Odds ratio, OR (95% CI)	Area under receiver operating-characteristic (ROC) curve AUC (95% CI)
Severity of lung damage on MSCT (pulmonary parenchymal involvement), %	0.043±0,0099	0.000018222	1,04 (1,02-1,060)	0.785 (95% CI 0.687 – 0.882)
Computer tomographical pattern of parenchymal involvement (over 50%)	1.6±0,44	0.000295	4,96 (2,08-11,8)	0.651 (95% CI 0.566 – 0.736)
Age, years	-0.14±0,037	0.000132	0,866 (0,805-0,933)	0.731 (95% CI 0.63- 0.832)
BMI, kg/m ²	0.144±0.097	0.1390	1.15 0.95 1.40	0.656 (95% CI 0.4 – 0.913)
Diabetes mellitus	0.7368±0.43	0.09	2.09 0.891 4.9	0.568 (95% CI 0.485 – 0.65)
Hypertension	0.8681±0.39	0.026	2.380 (1.11-5.12)	0.607 (95% CI 0.514 – 0.699)
CVD	0.7221±0.56	0.194	2.060 (0.692-6.13)	0.54 (95% CI 0.474 – 0.606)

Note: * – p<0.05 statistically significant difference between groups

We found that such factors significantly influence mortality risk: age (OR 0,866; 95% CI 0,8–0,9; p<0,001), lymphocyte absolute ratio (OR 0,000144; 95% CI 0.00000513-0.00407; p<0,001), C-reactive protein (OR 1,2; 95% CI 1,010-1,030; p<0,001), albumin baseline (OR 0,796; 95% CI 0,661-0,959; p<0,05), minimal

albumin (OR 0,716; 95% CI 0,593-0,864; p<0,001), eGFR minimal (OR 0,951; 95% CI 0,93-0,972; p<0,001), INDEX PLRI score (OR1,7; 95% CI 1,3–2,2; p<0,001), PADUA score (OR 4,49; 95% CI (2,25-8,94; p<0,001), respiratory insufficiency (OR 22,6; 95% CI (7,79-65,6; p<0,001), parenchymal involvement on

Table 4. Multivariate logistic regression model for lethality (inpatient death) risk as calculator for evaluating underlying conditions

Factorial characteristic	Units for numerical data/ or categorical data	Model coefficient, $b \pm m$	Significance, p	Odds ratio, OR (95% CI)
(Intercept)	n/a	1.98015±6.45694	0.759	2320.00 (1.56-3440000)
Age	Continuous, years	-0.08674±0.06626	0.191	0.917 (0.805-1.04)
Body mass index (BMI)	Continuous, kg/m ²	0.11577±0.11549	0.316	1.12 (0.895-1.41)
Diabetes mellitus (DM)	Yes	0.79701±1.06622	0.455	2.22 (0.275-17.9)
	No	Referral		
Hypertension	Yes	0.54169±1.04757	0.605	1.72 (0.221-13.4)
	No	Referral		
Cardio-vascular disease (CVD)	Yes	0.91526±1.81259	0.614	2.5 (0.0715-87.2)
	No	Referral		

CT, % (OR 1,04; 95% CI 1,02-1,060; $p < 0,001$), severity of lung damage on MSCT (pulmonary parenchymal involvement) over 50% (OR 4,96; 95% CI 2,08-11,8; $p < 0,001$), hypertension in the medical history (OR 2,38; 95% CI 1,1-5,1; $p = 0,026$).

For calculating risk of in-patient death (IPD) we can use formula:

$$pVSevIPD = 1 / (1 + e^{-(1.98015 - 0.08674 * X1 + 0.11577 * X2 + 0.79701 * X3 + 0.54169 * X4 + 0.91526 * X5)}),$$

where $X1$ – age, years, $X2$ – body mass index (BMI), kg/m^2 , $X3$ – diabetes mellitus (DM), yes – 1 score, $X4$ – hypertension, yes – 1 score, $X5$ – Cardio-vascular disease (CVD), yes – 1 score.

Figure 2 presents the receiver operating-characteristic (ROC) curve (AUC 0.766 95% CI 0.548 – 0.984).

In Germany, guidelines suggest hospitalisation if the person has cardiovascular diseases (for example, hypertension), diabetes mellitus, chronic lung diseases, and obesity [3]. In Saudi Arabic Republic it is also recommended in such cases: «Clinical or radiological evidence of pneumonia; age >65 years, low oxygen saturation $SpO_2 < 94\%$ on room air, acute respiratory distress syndrome (ARDS), chronic pulmonary disease, chronic kidney disease, history of comorbidities

diabetes Mellitus or/and hypertension, history of cardiovascular disease, obesity ($BMI \geq 40$), use of biological (immunosuppressants) medications (e.g., TNF inhibitors, interleukin inhibitors, anti-B cell agents), history of organ transplant or another immunosuppression disease, history of active malignancy, other Co-illness that requires admission» [4]. According to Table 4, we received that an adequate model was proposed for predicting the risk of inpatient death. The area under the curve is 0.766, 95% CI 0.548 – 0.984. At the point of the threshold 0.244, sensitivity is 87,5% and specificity 68,8% (figure 2). Even though p-values for factorial characteristics had low significance, the model had a high sensitivity and satisfactory specificity. We wrote a risk assessment calculator in Excel and a web version using JavaScript. The Calculator for evaluating underlying conditions <https://covidcalculator.great-site.net/?i=1> (Figure 3) is proposed as an additional tool for decision-making. We analysed the presence of hypertension, diabetes mellitus and cardiovascular diseases (ischemic heart diseases, stroke, myocardial infarction, etc.) in medical history. We didn't focus on decompensation for diabetes or destabilisation of heart diseases as in the pandemic, the presence of SARS-CoV-2 could rapidly influence the

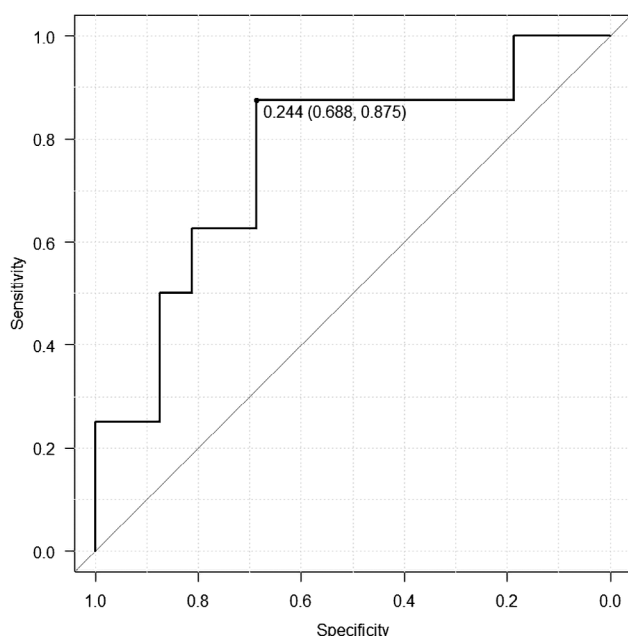


Figure 2. Area under receiver operating-characteristic (ROC) curve AUC (95% CI) AUC 0.766 95% CI 0.548 – 0.984

COVID-19 Risk Calculator

Age (years):

BMI (kg/m^2):

Diabetes (1 if yes, 0 if no):

Hypertension (1 if yes, 0 if no):

Cardiovascular Disease (1 if yes, 0 if no):

Figure 3. Web version of COVID-19 death risk calculator (Calculator for evaluating underlying conditions)

severe course of COVID-19 which was proved in numerous studies and clinical recommendations.

As an additional tool, we propose to assess age, body mass index, and underlying health conditions such as diabetes, hypertension, and CVD in medical history. Hospitalisation could be suggested if the person receives a positive answer with a high score. We also found that adding information on the severity of respiratory insufficiency (1, 2, or 3) and absolute lymphocyte rate and CRP could be useful for predicting the risk of death (Table 5).

We wrote a web-version of COVID-19 Lethality Risk Calculator covidcalc1.freesite.online. The calculator also works in Excel. The area under the curve is 0.976, with a 95% confidence interval (CI) of 0.951 – 1. At the threshold point, 0.366, sensitivity is 95% and specificity is 92,6% (Figure 4). There was a high opportunity for death, but the patient could be treated, and the clinical situation could change as a laboratory parameter of inflammation. That is why the calculator could be used with dynamically changed characteristics as an additional tool for clinicians in decision-making. We found the positive influence of respiratory insufficiency and CRP, while lymphocytes were influenced in the opposite direction. The lower rate of lymphocytes the higher the risk, which could be explained as a condition of immunodeficiency.

For calculating risk of in-patient death (IPD) we can use formula:

$$pV_{SevIPD} = 1 / (1 + e^{-(6.237647 + 2.792388 * X1 - 4.670305 * X2 + 0.015773 * X3)})$$

where X1 – respiratory insufficiency (1, 2 or 3), X2 – absolute lymphocyte rate, $10^9/L$, X3 – C-reactive protein, mg/L.

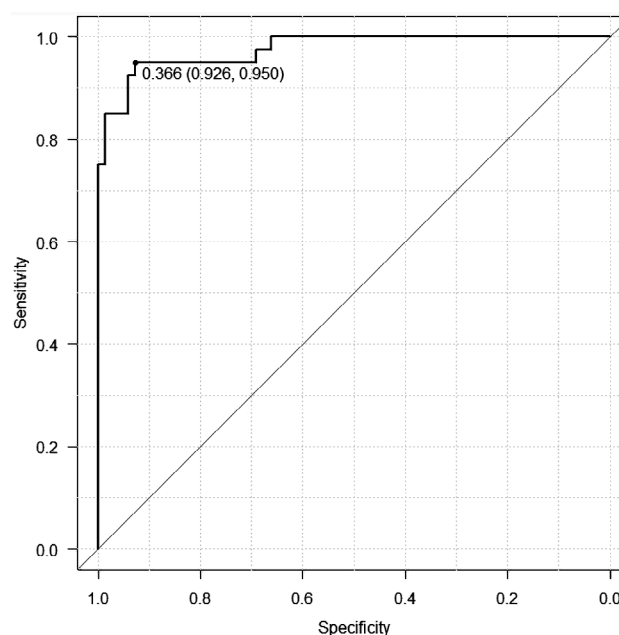


Figure 4. Area under receiver operating-characteristic (ROC) curve AUC (95% CI) 0.976
95% CI 0.951 – 1

The formula could be implemented in R and Python as well. For example, in R, it looks like a script, while respiratory insufficiency is 2, CRP 130 mg/L and LYM 0.89: «RI <- c(2); CRP << c(130); LYM<< c(0.89); df=data.frame(RI, CRP, LYM); print(1/1+exp(-predict(GLM.1, df))))». The estimated risk is low (figure 5). The same calculation is presented in Excel (figure 6).

The tool's diagnostic accuracy is high at 93,5% (95% CI 87,1-97,4%), with sensitivity of 95% (95% CI 83,1-99,4%), specificity of 92,6% (95% CI 83,7-97,6%), positive predictive value of 88,4% (95% CI 74,9-96,1%), and negative predictive value of 96,9% (95% CI 89,3-99,6).

Table 5. Multivariate logistic regression model for inpatient death risk assessment

Factorial characteristic	Units for numerical data/ or categorical data	Model coefficient, b±m	Significance, p	Odds ratio, OR (95% CI)
(Intercept)	n/a	-6.237647±2.100308	0.00298	0.002 (0.000032-0.12)
Respiratory insufficiency	1, 2 or 3	2.792388±0.644297	0.0000146	16.3 (4.6-57.7)
LYM	Continuous, $10^9/L$	-4.670305±1.906489	0.01430	0.00937 (0.0002-0.39)
CRP	Continuous, mg/L	0.015773±0.006587	0.01665	1.02 (1.0-1.03)

COVID-19 Risk Calculator

Respiratory insufficiency (scores):
2

LYM (109/L):
0.89

CRP (mg/L):
130

Calculate Risk

Estimated COVID-19 lethality risk: 5.96%

Low risk

Figure 5. Calculator in web-version (COVID-19 Lethality Risk Calculator <https://covidcalc1.great-site.net/?i=1>).

Discussions

We studied the elderly population mainly, and there was no significant difference in the symptoms on admission between the groups except dyspnoea ($p=0.00697$). We focused on the relationship between COVID-19 and patients with diabetes and/or obesity, exploring the associated risks, outcomes, and management strategies in depth.

Our study contributes to the growing body of research on risk prediction models for in-hospital death among COVID-19 patients. The developed COVID-19 Lethality Risk Calculator demonstrates high predictive accuracy, with an AUC of 0.976, sensitivity of 95%, and specificity of 92.6%. Given these performance metrics, our tool has the potential to assist clinicians in stratifying patient risk and optimizing resource allocation.

The calculator can be integrated into daily clinical practice for early risk assessment of COVID-19 patients upon hospital admission. By providing an individualized mortality risk score, it enables healthcare professionals to make more informed decisions regarding hospitalization,

intensive care unit (ICU) admission, and early interventions. Our findings support the use of dynamic monitoring, particularly in cases of respiratory insufficiency, to guide patient management. Additionally, we propose that the tool be adapted for other infectious diseases, including bacterial and viral pneumonia, where similar risk factors contribute to adverse outcomes.

In cases of sepsis or pneumonia, where rapid clinical deterioration is common, our model may provide an advantage over standard scoring systems by incorporating key laboratory and clinical parameters such as respiratory insufficiency, lymphocyte count, and C-reactive protein levels. This allows for real-time updates in prognosis based on patient condition changes. Future studies should focus on implementing the calculator in hospital settings and evaluating its impact on clinical outcomes.

Strålin et al. reported results of COVID-19 hospitalization with one of the lowest mortality rates, showing a trend in the decline of mortality from the nationwide observational cohort study; they used the Charlson Comorbidity Index (CCI) for the assessment of comorbidities during the last 5 years [9]. According to Israel et al., modelling is a valuable tool for predicting the risks of death [5]. Krzanowska et al. studied acute kidney injury and proposed a calculator for its prediction in a Polish study [7]. Popescu et al. developed prediction models for COVID-19 outcomes in a Romanian study [8]. Machine learning approaches have also been explored, with studies such as the CRACoV-AKI model in Poland and the COVID-19 outcome prediction models in Romania, both of which utilized electronic health records and artificial intelligence [7, 8]. While these models offer robust predictive power, their clinical applicability in resource-limited settings remains a challenge. Our calculator, in contrast, is designed to be accessible and interpretable, making it practical for frontline healthcare professionals

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
respiratory insufficiency (1, 2, 3 or absent)	Lymphocytes, abs. 109/L	CRP, mg/L	Ct Result			Critical Value=	0,366			Sensitivity, %	95
2	0,89	130								Specificity, %	92,6
2,792388	-4,670305	0,015773	#	low risk of death							

Figure 6. Calculator COVID-19 death risk prognosis in Excel

in Ukraine and other similar settings. We also calculated an upgraded predicting model adding IL-6 to the lymphocytes, CRP, and respiratory insufficiency (area under the curve 0.974 95% CI 0.948 – 1), but it has limitations caused by its price and checking in dynamic is not available in smaller regional hospitals.

The difference in hypoxemia in patients was standardised by appropriate oxygen supply. According to the research data from the Switzerland, «in the absence of dyspnea and/or confusion, a SpO₂ cutoff up to 85% for ICU admission was not burdened by negative outcomes», but for «the SpO₂ cutoff of 92%, as a threshold for ICU admission, needs critical re-evaluation» [10].

The hospitalization criteria used in different countries also provide a useful comparison. Germany and Saudi Arabia recommend hospital admission for patients with cardiovascular diseases, diabetes, and chronic pulmonary conditions [3, 4]. Our model aligns with these guidelines but further emphasizes the importance of individualized risk assessment rather than age-based cutoffs, as younger patients with metabolic syndrome and comorbidities exhibited comparable mortality risks to elderly individuals [6].

We proposed our tool for Ukrainian clinicians, which could be easily interpreted in a web version or Excel. Future research should focus on these areas to develop more effective prevention and treatment strategies for COVID-19 in patients with diabetes and obesity. Public health initiatives should also prioritize metabolic health improvement as a key component of pandemic preparedness and response.

Despite the strengths of our model, some limitations must be acknowledged. First, further validation on a larger multi-center cohort is required. Second, the lack of comprehensive anthropometric data limited our ability to fully assess the role of BMI and adipose tissue in COVID-19 severity. Third, while the calculator demonstrates high sensitivity and specificity, it should be used as an adjunct to clinical judgment rather than a sole decision-making tool.

Future studies should explore the integration of machine learning techniques to refine predictive

accuracy and assess long-term outcomes in post-COVID-19 patients. Additionally, expanding the model to include markers of metabolic instability (e.g., HbA1c trends, inflammatory cytokines) may enhance its utility in predicting deterioration in patients with diabetes and obesity.

The calculator can be integrated into daily clinical practice for early risk assessment of COVID-19 patients upon hospital admission. By providing an individualized mortality risk score, it enables healthcare professionals to make more informed decisions regarding hospitalization, ICU admission, and early interventions. Dynamic monitoring is particularly important, especially for patients with progressing respiratory insufficiency (RI). Previous studies have shown that persistent hypoxemia and elevated inflammatory markers are associated with worsening outcomes in hospitalized COVID-19 patients [12].

Several international models have been developed to predict COVID-19 outcomes, including the Charlson Comorbidity Index (CCI), qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), and COVID-GRAM [9, 12, 13].

Our model differs by emphasizing dynamic laboratory markers and respiratory status rather than a purely comorbidity-based approach.

In cases of sepsis and pneumonia, where rapid clinical deterioration is common, our model provides an advantage over standard scoring systems by integrating real-time updates in prognosis based on respiratory and laboratory data. Traditional scores like SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) and CURB-65 (for pneumonia) have been widely used [11, 12], but they often do not include markers such as C-reactive protein (CRP) or lymphocyte count. The addition of these parameters improves the ability to detect progressive deterioration in patients. In another study, we proposed several additional tools for acute kidney injury risk assessment (based on lymphocytes, CRP, respiratory insufficiency and Padua score), but it is worth discussing in a separate article.

Ukrainian researchers Matskevych V et al. reported the results of death risk assessment based on durations of mechanical ventilation and face-mask support (the sensitivity 68.3%, specificity 87.5%, 78.0% and 71.9%, respectively) [11].

Table 6. Predicting models in COVID-19 outcomes

Author	Country	Type of Study	Study Cohort	Outcomes	Variables	AUC of Model
Israel A, et al. (2022) [4]	Israel	Retrospective Cohort Study	N = 101,039	Development of a COVID-19 severity calculator	Patient risk factors, vaccination status	AUC = 0.889
Krzanowska et al. (2024) [7]	Poland	Retrospective Cohort Study	N = 4630	AKI in hospitalized patients with COVID 19	History of kidney disease (prior acute or prevalent CKD, status post kidney transplantation), hypertension, circulatory failure and / or need for respiratory support, selected, raised PCT, altered neutrophil count, and / or elevated myoglobin levels)	AUC = 0.798
Popescu IM, et al. (2023) [8]	Romania	Retrospective Cohort Study	N = 483 patients; Mean age: Not specified	Prediction models for COVID-19 outcomes in resource-limited hospitals	Clinical parameters, laboratory findings (age, absolute neutrophil count, and CRP)	AUC = 0.845
Matskevych V, et al. (2023) [13]	Ukraine	Retrospective Cohort Study	N = 41; Patients on respiratory support	Morphological prediction of lethal outcomes	Lung tissue structural changes, histopathology	Not specified
Knight M, et al. (2020) [14]	UK	National Cohort Study	N = 427; Pregnant women with COVID-19	Outcomes in pregnant women with COVID-19	Demographics, clinical features, pregnancy outcomes	Not specified
Liang W, et al. (2020) [15]	China	Retrospective Cohort Study	N = 1590; Mean age: 48.9 years	Risk score for predicting critical illness	Age, comorbidities, clinical symptoms, lab tests	AUC = 0.88
Stoeckle K, et al. (2022) [16]	USA	Retrospective Cohort Study	N = Not specified; COVID-19 patients on remdesivir	Association of inflammatory markers with outcomes	CRP, ferritin, D-dimer levels	Not specified
Garrafa E, et al. (2021) [17]	Italy	Retrospective Cohort Study	N = 1000; Mean age: Not specified	Early prediction of in-hospital death	Age, blood analyses, chest X-ray score; Machine learning model	AUC = 0.91
Hippisley-Cox J, et al. (2021) [18]	UK	Prospective Cohort Study	N = 6.9 million; Vaccinated adults	Risk prediction after COVID-19 vaccination	Demographics, clinical risk factors, vaccination status	Not specified

Table 6. (continued)

Author	Country	Type of Study	Study Cohort	Outcomes	Variables	AUC of Model
Zhu Y, et al. (2023) [19]	China	Retrospective Cohort Study	N = Not specified Hospitalized COVID-19 patients	Prediction model based on comorbidities	Comorbidity index, demographics	Not specified
Ma X, et al. (2020) [20]	China	Retrospective Cohort Study	N = 523; Mean age: Not specified	Death prediction model	Clinical symptoms, lab findings, comorbidities	AUC = 0.92
Abdol-lahpour I, et al. (2021) [21]	Iran	Case-Control Study	N = 630; Cases: 210; Controls: 420	In-hospital mortality prediction	Demographics, clinical features, lab data	Not specified
Tang CY, et al. [22]	USA/ China	Review Article	N=4471	Overview of COVID-19 prediction models	Various models and variables	Not applicable
Tanboğa IH, et al. (2021) [23]	Turkey	Retrospective Cohort Study	N = 1500; Mean age: 56 years	Probability of death estimation	Clinical parameters, lab findings	AUC = 0.79
Deschepper M, et al. (2021) [24]	Belgium	Retrospective Observational	N = 222	Hospital bed capacity prediction	Patient flow data, admission/discharge rates	Not applicable
Hiraga K, et al. (2023) [25]	Japan	Retrospective Cohort Study	N = 8288; Patients with COVID-19	Prediction of in-hospital deaths	Electronic healthcare data, clinical and lab parameters	AUC 0.88
Estiri H, et al. (2021) [26]	USA	Retrospective Cohort Study	N = Not specified; COVID-19 patients	Individualized adverse outcomes prediction	Machine learning model, healthcare data	AUC 0.91
Natanov D, et al. (2023) [27]	USA/ Israel	Retrospective Cohort Study	N = 969; Hospitalized COVID-19 patients	Prognosis prediction based on early status (intensive care unit admission, intubation, or death)	Platelet count, lactate, age, blood urea nitrogen, aspartate aminotransferase, and C-reactive protein (PLABAC) and platelet count, red blood cell distribution width, age, blood urea nitrogen, lactate, and eosinophil count (PRABLE)	AUC 0.808
Schiaffino S, et al. (2021) [28]	Italy	Retrospective Cohort Study	N = 552	Outcome prediction using chest muscle metrics	CT-derived muscle metrics, clinical parameters	Not specified

Table 6. (continued)

Author	Country	Type of Study	Study Cohort	Outcomes	Variables	AUC of Model
Gavelli F, et al. (2021) [29]	Italy	Retrospective Cohort Study	N = 480; COVID-19 patients	Clinical stability and in-hospital mortality prediction (Novara COVID score)	Demographics, clinical features, lab data	Not specified
Vaid A, et al. (2021) [30]	USA	Retrospective Cohort Study	N = 6093 patients; Mean age: Not specified	Acute dialysis requirement and death prediction predicting treatment with dialysis or death at various time horizons (1, 3, 5, and 7 days) after hospital admission	Clinical parameters, lab findings, comorbidities	Not specified
Shen Q, et al. (2023) [31]	China	Retrospective Cohort Study	N = 4711; COVID-19 patients	Mortality risk prediction	Hospital admission data (mean arterial pressures, ages, C-reactive protein tests' values, values of blood urea nitrogen and their clinical troponin values)	Not specified
Booth AL, et al. (2021) [32]	USA	Retrospective Cohort Study	N = 398; COVID-19 patients (43 expired and 355 non-expired)	Prognostic model for mortality	Machine learning, laboratory data (CRP, blood urea nitrogen, serum calcium, serum albumin, and lactic acid)	AUC 0.93
Antonyuk O, Stavyskyi O.	Ukraine	Retrospective Cohort Study	N =129, mean age 79.1 (78-83)	In-hospital death in COVID-19	CRP, lymphocytes, respiratory insufficiency	AUC 0.976

We should think about the risk of bacterial superinfection and sepsis in such patient cohorts, which was based on autopsy data as well. In our study, we did not focus on the terms of respiratory support, but studying its influence on AKI risk did not find a significant difference.

Furthermore, our risk calculator can be adapted for other infectious diseases, including bacterial pneumonia, influenza, and emerging respiratory infections, by modifying predictor variables based on evolving evidence. Prospective studies should assess its role in other viral pneumonia,

such as H1N1 or RSV, to determine its broader applicability.

Conclusions

We used models to predict the risk of death. The area under the curve is 0.976, with a 95% confidence interval (CI) of 0.951 – 1. At the threshold point, 0.366, sensitivity is 95%, and specificity is 92.6%. We created a web version of the COVID-19 lethality calculator, which also works in Excel and could be useful for viral or bacterial pneumonia. We propose to focus on clinical conditions and underlying comorbidities

in decision-making despite the absence of data on the decompensation of diabetes mellitus, as there was no significant difference in the level of HbA1c in the studied groups ($p=0.0662$). Respiratory insufficiency could worsen progressively, so it is necessary to monitor clinical data. We analyzed the presence of hypertension, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases (ischemic heart diseases, stroke, myocardial infarction, etc.) in medical history. We didn't focus on decompensation for diabetes or destabilization of heart diseases as in the pandemic, the presence of SARS-CoV-2 could rapidly influence the severe course of COVID-19, which was proved in numerous studies and clinical recommendations. If there are enough resources, it is advisable to hospitalize patients with noncommunicable diseases after assessment of risk before SpO₂ rapid decline. In the discussable cases, a calculator for evaluating underlying conditions could be used as an additional tool (the area under the curve is 0.766, 95% CI 0.548 – 0.984). At the threshold of 0.244, sensitivity is 87.5%, and specificity 68.8%. We suggest adding information on hospital admission criteria concerning underlying conditions rather than age factors. As in the elderly population, we received comparable results in risks in younger individuals with signs of metabolic syndrome or other non-communicable diseases. Further study is necessary to assess BMI as in our cohort, there was minor information on anthropological data. For a better understanding of the influence of adipose tissue on inflammatory laboratory results, we should use international study data, focus on outcomes assessment for the Ukrainian population, and assess risk individually.

We suggest hospitalisation in patients with pneumonia with any signs of respiratory insufficiency in a group of risks, including

social indications (military servicemen, patients with severe underlying conditions or from the social settings (homes for elderlies, passionate or other social facilities) as early as possible. This principle has already been implemented in the Donetsk region in the Armed Forces since February 2023, when the author participated in evacuating combatants from Role 1-2 hospitals to Role 3. According to the analysis of pneumonia cases to improve health care quality, the Medical Command decided to implement obligatory urgent hospitalisation in the Military Medical Centres without postponement. Severe risks of rapid worsening of respiratory insufficiency could explain this decision.

Ethical issues. On the first day of hospitalisation, all patients agreed to use personal data, and the Bogomolets National Medical University's Ethical Committee proved the study.

Financing

This study hadn't obtained external funding.

Conflicts of interest

Authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgement

We are grateful to the staff of KAPITAL Ltd. (Medical Centre Universal Clinic «Oberig») for clinical activity during pandemics and for the quality of medical care, which could be comparable with results in prominent European medical centres.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0002-3411-196X](https://orcid.org/0000-0002-3411-196X) (A, B, C, D, E, F)

Antonyuk Olena

(B, C) Stavyskyi Oleksii

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

REFERENCES

1. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23208313; PMCID: PMC3590441.
2. Gruziova T, Antonyuk O. Analysis of risk factors for severe COVID-19. KIDNEYS [Internet]. 2023 Apr. 7 [cited 2025 Jan. 29];12(1):39-45. Available from: <https://kidneys.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/393>
3. Kluge S, Janssens U, Spinner CD, Pfeifer M, Marx G, Karagiannis C; Guideline group. Clinical Practice Guideline: Recommendations on Inpatient Treatment of Patients with COVID-19. Dtsch Arztebl Int. 2021 Jan 11;118(Forthcoming):1–7. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0110. Epub ahead of print. PMID: 33531113; PMCID: PMC8119662.

4. Hospital admission criteria for COVID-19 patients. 2021. [admission-criteria.pdf](#)
5. Israel A, Schäffer AA, Merzon E, Green I, Magen E, Golan-Cohen A, Vinker S, Rupp E. A Calculator for COVID-19 Severity Prediction Based on Patient Risk Factors and Number of Vaccines Received. *Microorganisms*. 2022 Jun 16;10(6):1238. doi: 10.3390/microorganisms10061238. PMID: 35744754; PMCID: PMC9229599.
6. Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, Chevinsky JR, Schieber LZ, Summers AD, Lavery AM, Preston LE, Danielson ML, Cui Z, Namulanda G, Yusuf H, Mac Kenzie WR, Wong KK, Baggs J, Boehmer TK, Gundlapalli AV. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021. *Prev Chronic Dis*. 2021 Jul 1;18:E66. doi: 10.5888/pcd18.210123. PMID: 34197283; PMCID: PMC8269743.
7. Krzanowska K, Batko K, Niezabitowska K, Woźnica K, Grodzicki T, Małecki M, Bociąga-Jasik M, Rajzer M, Śladek K, Wizner B, Biecek P, Krzanowski M. Predicting acute kidney injury onset with a random forest algorithm using electronic medical records of COVID-19 patients: the CRACoV-AKI model. *Pol Arch Intern Med*. 2024 May 28;134(5):16697. doi: 10.20452/pamw.16697. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38483266.
8. Popescu IM, Margan MM, Anghel M, Mocanu A, Laitin SMD, Margan R, Capraru ID, Tene AA, Gal-Nadasan EG, Cîrnatu D, Chicin GN, Oancea C, Anghel A. Developing Prediction Models for COVID-19 Outcomes: A Valuable Tool for Resource-Limited Hospitals. *Int J Gen Med*. 2023 Jul 19;16:3053-3065. doi: 10.2147/IJGM.S419206. PMID: 37489130; PMCID: PMC10363379.
9. Strålin K, Wahlström E, Walther S, Bennet-Bark AM, Heurgren M, Lindén T, Holm J, Hanberger H. Mortality trends among hospitalised COVID-19 patients in Sweden: A nationwide observational cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 May;4:100054. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100054. Epub 2021 Feb 26. PMID: 33997829; PMCID: PMC7907732.
10. Ceruti S, Glotta A, Biggiogero M, Maida PA, Marzano M, Urso P, Bona G, Garzoni C, Molnar Z. Admission criteria in critically ill COVID-19 patients: A physiology-based approach. *PLoS One*. 2021 Nov 29;16(11):e0260318. doi: 10.1371/journal.pone.0260318. PMID: 34843531; PMCID: PMC8629252.
11. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003 May;58(5):377-82. doi: 10.1136/thorax.58.5.377. PMID: 12728155; PMCID: PMC1746657.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.
13. Matskevych V, Kamysnyi O, Vasylyk VM, Grynivska MB, Lenchuk T, Fishchuk R, Gospodaryov D, Yurkevych I, Strilbytska O, Petakh P, Lushchak O. Morphological prediction of lethal outcomes in the evaluation of lung tissue structural changes in patients on respiratory support with COVID-19: Ukrainian experience. *Pathol Res Pract*. 2023 May;245:154471. doi: 10.1016/j.prp.2023.154471. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37104960; PMCID: PMC10122962.
14. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ; UK Obstetric Surveillance System SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy Collaborative Group. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020 Jun 8;369:m2107. doi: 10.1136/bmj.m2107. PMID: 32513659; PMCID: PMC7277610.
15. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, Li Y, Guan W, Sang L, Lu J, Xu Y, Chen G, Guo H, Guo J, Chen Z, Zhao Y, Li S, Zhang N, Zhong N, He J; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 1;180(8):1081-1089. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033. PMID: 32396163; PMCID: PMC7218676.
16. Stoeckle K, Witting B, Kapadia S, An A, Marks K. Elevated inflammatory markers are associated with poor outcomes in COVID-19 patients treated with remdesivir. *J Med Virol*. 2022 Jan;94(1):384-387. doi: 10.1002/jmv.27280. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34406670; PMCID: PMC8426873.
17. Garrafa E, Vezzoli M, Ravanelli M, Farina D, Borghesi A, Calza S, Maroldi R. Early prediction of in-hospital death of COVID-19 patients: a machine-learning model based on age, blood analyses, and chest x-ray score. *Elife*. 2021 Oct 18;10:e70640. doi: 10.7554/eLife.70640. PMID: 34661530; PMCID: PMC8550757.
18. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, Lyons RA, Kee F, Sheikh A, Rahman S, Valabhji J, Harrison EM, Sellen P, Haq N, Semple MG, Johnson PWM, Hayward A, Nguyen-Van-Tam JS. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ*. 2021 Sep 17;374:n2244. doi: 10.1136/bmj.n2244. Erratum in: *BMJ*. 2021 Sep 20;374:n2300. doi: 10.1136/bmj.n2300. PMID: 34535466; PMCID: PMC8446717.

19. Zhu Y, Yu B, Tang K, Liu T, Niu D, Zhang L. Development and validation of a prediction model based on comorbidities to estimate the risk of in-hospital death in patients with COVID-19. *Front Public Health*. 2023 May 26;11:1194349. doi: 10.3389/fpubh.2023.1194349. PMID: 37304114; PMCID: PMC10254410.
20. Ma X, Li A, Jiao M, Shi Q, An X, Feng Y, Xing L, Liang H, Chen J, Li H, Li J, Ren Z, Sun R, Cui G, Zhou Y, Cheng M, Jiao P, Wang Y, Xing J, Shen S, Zhang Q, Xu A, Yu Z. Characteristic of 523 COVID-19 in Henan Province and a Death Prediction Model. *Front Public Health*. 2020 Sep 8;8:475. doi: 10.3389/fpubh.2020.00475. PMID: 33014973; PMCID: PMC7506160.
21. Abdollahpour I, Aguilar-Palacio I, Gonzalez-Garcia J, Vaseghi G, Otroj Z, Manteghinejad A, Mosayebi A, Salimi Y, Haghjooy Javanmard S. Model Prediction for In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19: A Case-Control Study in Isfahan, Iran. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Feb 16;104(4):1476-1483. doi: 10.4269/ajtmh.20-1039. PMID: 33591938; PMCID: PMC8045635.
22. Tang CY, Gao C, Prasai K, Li T, Dash S, McElroy JA, Hang J, Wan XF. Prediction models for COVID-19 disease outcomes. *Emerg Microbes Infect*. 2024 Dec;13(1):2361791. doi: 10.1080/22221751.2024.2361791. Epub 2024 Jun 14. PMID: 38828796; PMCID: PMC11182058.
23. Tanboğa IH, Canpolat U, Çetin EHÖ, Kundi H, Çelik O, Çağlayan M, Ata N, Özeke Ö, Çay S, Kaymaz C, Topaloğlu S. Development and validation of clinical prediction model to estimate the probability of death in hospitalized patients with COVID-19: Insights from a nationwide database. *J Med Virol*. 2021 May;93(5):3015-3022. doi: 10.1002/jmv.26844. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33527474; PMCID: PMC8014660.
24. Deschepper M, Eeckloo K, Malfait S, Benoit D, Callens S, Vansteelandt S. Prediction of hospital bed capacity during the COVID-19 pandemic. *BMC Health Serv Res*. 2021 May 18;21(1):468. doi: 10.1186/s12913-021-06492-3. PMID: 34006279; PMCID: PMC8128685.
25. Hiraga K, Takeuchi M, Kimura T, Yoshida S, Kawakami K. Prediction models for in-hospital deaths of patients with COVID-19 using electronic healthcare data. *Curr Med Res Opin*. 2023 Nov;39(11):1463-1471. doi: 10.1080/03007995.2023.2270420. Epub 2023 Oct 28. Erratum in: *Curr Med Res Opin*. 2024 Aug;40(8):1453. doi: 10.1080/03007995.2024.2372191. PMID: 37828849.
26. Estiri H, Strasser ZH, Murphy SN. Individualized prediction of COVID-19 adverse outcomes with MLHO. *Sci Rep*. 2021 Mar 5;11(1):5322. doi: 10.1038/s41598-021-84781-x. PMID: 33674708; PMCID: PMC7935934.
27. Natanov D, Avihai B, McDonnell E, Lee E, Cook B, Altomare N, Ko T, Chaia A, Munoz C, Ouellette S, Nyalakonda S, Cederbaum V, Parikh PD, Blaser MJ. Predicting COVID-19 prognosis in hospitalized patients based on early status. *mBio*. 2023 Oct 31;14(5):e0150823. doi: 10.1128/mbio.01508-23. Epub 2023 Sep 8. PMID: 37681966; PMCID: PMC10653946.
28. Schiaffino S, Albano D, Cozzi A, Messina C, Arioli R, Bnà C, Bruno A, Carbonaro LA, Carriero A, Carriero S, Danna PSC, D'Ascoli E, De Berardinis C, Della Pepa G, Falaschi Z, Gitto S, Malavazos AE, Mauri G, Monfardini L, Paschè A, Rizzati R, Secchi F, Vanzulli A, Tombini V, Vicentin I, Zagaria D, Sardanelli F, Sconfienza LM. CT-derived Chest Muscle Metrics for Outcome Prediction in Patients with COVID-19. *Radiology*. 2021 Aug;300(2):E328-E336. doi: 10.1148/radiol.2021204141. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33724065; PMCID: PMC7971428.
29. Gavelli F, Castello LM, Bellan M, Azzolina D, Hayden E, Beltrame M, Galbiati A, Gardino CA, Gastaldello ML, Giolitti F, Labella E, Patrucco F, Sainaghi PP, Avanzi GC. Clinical stability and in-hospital mortality prediction in COVID-19 patients presenting to the Emergency Department. *Minerva Med*. 2021 Feb;112(1):118-123. doi: 10.23736/S0026-4806.20.07074-3. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33104301.
30. Vaid A, Chan L, Chaudhary K, Jaladanki SK, Paranjpe I, Russak A, Kia A, Timsina P, Levin MA, He JC, Böttinger EP, Charney AW, Fayad ZA, Coca SG, Glicksberg BS, Nadkarni GN; MSCIC. Predictive Approaches for Acute Dialysis Requirement and Death in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;16(8):1158-1168. doi: 10.2215/CJN.17311120. Epub 2021 May 24. PMID: 34031183; PMCID: PMC8455052.
31. Shen Q. Research of mortality risk prediction based on hospital admission data for COVID-19 patients. *Math Biosci Eng*. 2023 Jan 11;20(3):5333-5351. doi: 10.3934/mbe.2023247. PMID: 36896548.
32. Booth AL, Abels E, McCaffrey P. Development of a prognostic model for mortality in COVID-19 infection using machine learning. *Mod Pathol*. 2021 Mar;34(3):522-531. doi: 10.1038/s41379-020-00700-x. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33067522; PMCID: PMC7567420.

Прогностичні моделі ризику внутрішньолікарняної смертності від COVID-19 у закладах охорони здоров'я як додатковий інструмент для прийняття рішень

Антонюк Олена¹, Ставицький Олексій²

¹ асистент кафедри громадського здоров'я Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, лікар-терапевт, ендокринолог, нефролог Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг», ординатор клініки гематології (з палатами для інтенсивної та хіміотерапії) Національного військового медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», Київ, Україна.

² учень Ліцею інформаційних технологій, Олександрія, Кіровоградська область, Україна

Address for correspondence:

Antonyuk Olena

e-mail: lenu.nmu@gmail.com

Анотація: ми мали на меті проаналізувати моделі прогнозування ризиків та запропонувати нову модель для прогнозування ризиків госпітальної смерті. Матеріали та методи. Ми провели ретроспективне дослідження випадок-контроль у ТОВ «КАПІТАЛ» (Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»), що аналізує випадки госпіталізації пацієнтів з важким та помірним перебігом COVID-19 з 2020 по 2021 рік (n=129). Результати. Встановлено, що на ризик смертності суттєво впливають такі фактори: вік (ВШ 0,866; 95% ДІ 0,8–0,9; $p<0,001$), абсолютне співвідношення лімфоцитів (ВШ 0,000144; 95% ДІ 0,00000513–0,00407; $p<0,001$), С-реактивний білок (ВШ 1,2; 95% ДІ 1,010–1,030; $p<0,001$), альбумін вихідний (ВШ 0,796; 95% ДІ 0,661–0,959; $p<0,05$), мінімальний альбумін (ВШ 0,716; 95% ДІ 0,593–0,864; $p<0,001$), мінімальний рівень eGFR (ВШ 0,951; 95% ДІ 0,972; $p<0,001$), оцінка INDEX PLRI (ВШ 1,7; 95% ДІ 1,3–2,2; $p<0,001$), оцінка за шкалою PADUA (ВШ 4,49; 95% ДІ (2,5–8,94; $p<0,001$), дихальна недостатність (ВШ 22,6; 95% ДІ (7,79–65,6; $p<0,001$), ураження паренхіми на МСКТ, % (ВШ 1,04; 95% ДІ 1,02–1,060; $p<0,001$), тяжкість ураження легень на МСКТ (ураження легеневої паренхіми) понад 50% (ВШ 4,96; 95% ДІ 2,08–11,8; $p<0,001$), гіпертонія в анамнезі (ВШ 2,38; 95% ДІ 1,1–5,1; $p = 0,026$).

Висновок. Ми використовували моделі для прогнозування ризику смерті. Площа під кривою дорівнює 0,976, при 95% довірчому інтервалі (ДІ) 0,951 – 1. У пороговій точці 0,366, чутливість становить 95%, а специфічність – 92,6%. Ми створили веб-версію калькулятора летальності COVID-19, який також працює в Excel і може бути корисним при вірусній або бактеріальній пневмонії. Калькулятор доступний в Інтернеті. Ми пропонуємо зосередитися на клінічних станах та супутніх захворюваннях при прийнятті рішень щодо доцільності госпіталізації, незважаючи на відсутність даних щодо декомпенсації цукрового діабету, оскільки ми не виявили різниці в групах за рівнем HbA1c ($p=0,0662$). Дихальна недостатність може погіршуватися прогресуюче, тому необхідно контролювати клінічні дані. В анамнезі ми проаналізували наявність гіпертонічної хвороби, цукрового діабету та серцево-судинних захворювань (ішемічна хвороба серця, інсульт, інфаркт міокарда та ін.). Ми не акцентували увагу на декомпенсації діабету чи дестабілізації серцевих захворювань, оскільки в умовах пандемії наявність SARS-CoV-2 могла швидко вплинути на важкий перебіг COVID-19, що було доведено численними дослідженнями та клінічними рекомендаціями. За наявності достатніх ресурсів доцільно госпіталізувати пацієнтів з неінфекційними захворюваннями

після оцінки ризику до швидкого зниження SpO_2 . У обговорюваних випадках Калькулятор для оцінки супутніх захворювань може бути використаний як додатковий інструмент (площа під ROC кривою 0.766, 95% ДІ 0.548 – 0.984. В точці відсікання 0.244, чутливість становить 87,5% і специфічність 68,8%. Ми пропонуємо додати інформацію про критерії госпіталізації щодо основних захворювань, а не вікових факторів. Як і у людей похилого віку, ми отримали порівнянні результати щодо ризиків у молодших осіб з ознаками метаболічного синдрому або інших неінфекційних захворювань. Для оцінки ІМТ необхідні подальші дослідження, оскільки в нашій когорті була незначна інформація про антропологічні дані. Для кращого розуміння впливу жирової тканини на результати запальних лабораторій слід використовувати дані міжнародних досліджень, зосередитися на оцінці результатів для населення України та оцінювати ризик індивідуально.

Ключові слова: політика в охороні здоров'я, громадське здоров'я, неінфекційні хронічні захворювання, пневмонія, лінійні моделі, надання медичної допомоги, метаболічний синдром.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 615.26.065:616.7

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.114-122](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.114-122)

Received: September 29, 2024

Accepted: January 11, 2025

Сакроілеїт, асоційований із застосуванням ізотретиноїну: клінічний випадок і огляд літератури

Джус Марта¹, Мулик Катерина², Потьомка Руслана³, Айтул Єлизавета⁴¹ д.м.н., професор кафедри Внутрішньої медицини №2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна² асистент кафедри Внутрішньої медицини №2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна³ ревматологічне відділення, КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м.Києва», Україна⁴ студентка 2 медичного факультету, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Dzhush Marta

E-mail: dzhushm@yahoo.co.uk

Анотація: ізотретиноїн є ефективним засобом для лікування тяжких форм звичайного акне, проте його застосування може супроводжуватися рідкісними побічними ефектами з боку опорно-рухового апарату, зокрема сакроілеїтом. У статті представлено клінічний випадок розвитку двобічного сакроілеїту, індукованого застосуванням ізотретиноїну у HLA-B27-позитивної пацієнтки. Проведено огляд літератури щодо частоти розвитку цього ускладнення, патогенетичних механізмів, перебігу захворювання та тривалості ремісії після відміни препарату. Розглянуто роль імунологічних факторів, зокрема балансу цитокінів, активності матриксних металопротеїназ (ММП), а також генетичних чинників (HLA-B27), у розвитку уражень суглобів на фоні терапії ізотретиноїном. Визначено, що сакроілеїт найчастіше виникає у перші місяці лікування, здебільшого має зворотний перебіг після відміни препарату, але у деяких випадках може набути хронічного характеру, потребуючи тривалої терапії нестероїдними протизапальними засобами або іншими препаратами. Аналіз отриманих даних підкреслює важливість міждисциплінарного підходу до ведення пацієнтів, які отримують системні ретиноїди, особливо тих, що мають генетичну схильність, для своєчасної діагностики та оптимізації лікування.

Ключові слова: сакроілеїт, ізотретиноїн, матриксні металопротеїнази, звичайне акне, захворювання опорно-рухового апарату.

Вступ

Ізотретиноїн (13-цис-ретиноева кислота) – це похідна ретиноїдів, яка отримується внаслідок хімічних перетворень. Ізотретиноїн активно використовується дерматологами для лікування важких форм акне, стійких до

терапії випадків акне, розацеа, а також інших захворювань шкіри [1].

Незважаючи на високу ефективність, ізотретиноїн має широкий спектр побічних ефектів. Найчастіше реєструють шкірно-слизові реакції, проте приблизно 49,5% па-

цієнтів відзначають ускладнення з боку опорно-рухового апарату, такі як артралгії, міалгії, гіперостоз, етезопатія, артрит, сакроілеїт, екстраспінальні кальцифікати [2]. Частота сакроілеїту серед пацієнтів зі скаргами на запальний біль у спині становить 2,4–11,7% [3, 4].

Сакроілеїт, асоційований із прийомом ізотретиноїну, здебільшого має зворотний характер і зникає після припинення лікування. Однак у деяких випадках симптоми можуть зберігатися, вимагаючи тривалої терапії нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) або хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами [1, 5]

Механізми розвитку сакроілеїту залишаються остаточно не з'ясованими. Зокрема, ймовірно, вони пов'язані з імуномодуючою дією ізотретиноїну, активацією запальних цитокінів та порушенням регуляції матриксних металопротеїназ (ММП), які відіграють ключову роль у підтримці позаклітинного матриксу [6, 7].

У цій роботі наведено клінічний випадок розвитку двобічного сакроілеїту у молодій пацієнтки на фоні лікування ізотретиноїном, а також проведено аналіз доступної літератури для вивчення патогенезу, частоти, перебігу та тривалості ремісії цього ускладнення.

Мета

На основі клінічного випадку описати розвиток двобічного сакроілеїту індукованого системними ретиноїдами, провести огляд літератури щодо частоти розвитку цього стану, механізмів патогенезу, перебігу захворювання та тривалості ремісії після відміни ізотретиноїну. Оцінити роль імунних змін,

взаємозв'язок з HLA-B27 та ризики розвитку сакроілеїту на фоні лікування системними ретиноїдами у пацієнтів із генетичною схильністю.

Матеріали та методи

Аналіз літератури проводився включно до 2024 року за результатами пошуку Scopus, Web of Science, PubMed. Пошукові запити включали різні терміни та їх поєднання: «ізотретиноїн», «сакроілеїт», «матриксні металопротеїнази», «звичайне акне». Критеріями включення були статті, які доступні для перегляду в повному об'ємі, опубліковані англійською мовою та відповідають меті нашої роботи.

На першому етапі пошуку ідентифіковано 86 літературних джерел опублікованих англійською мовою. За результатом аналізу, з дослідження виключення 65 публікацій, а саме: 40 опубліковано тільки резюме, 12 дубльованих досліджень, 13 досліджень не відповідали меті. У фінальний аналіз включено 21 дослідження (див.рис.1).

Пропонуємо вашій увазі клінічний випадок розвитку двобічного сакроілеїту у пацієнтки молодого віку на фоні лікування ізотретиноїном акне важкого ступеню.

Опис клінічного випадку

Хвора Є, 2004 року народження, поступила до ревматологічне відділення КНП «Свято-Михайлівської клінічної лікарні м.Києва» зі скаргами на болі в поперековому відділі хребта, які турбують переважно вночі та вранці, зникають впродовж години після незначних фізичних вправ, біль у сідничних ділянках з іррадіацією у нижні кінцівки, болі в правому ахілловому сухожилку.

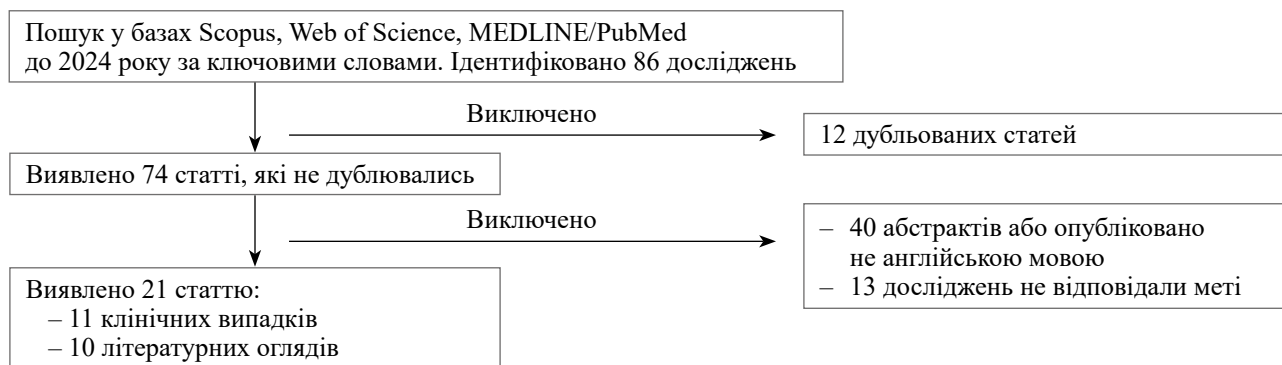


Рис. 1. Блок-схема стратегії пошуку огляду

У лютому 2024 року пацієнтка розпочала лікування у лікаря-дерматолога у зв'язку з акне важкого ступеня. Враховуючи неефективність попередньої місцевої терапії, було призначено ізотретиноїн в дозі 24 мг. Через півтора місяця прийому ізотретиноїну в квітні 2024 року у пацієнтки з'явилися болі в сідничних ділянках, що турбували в стані спокою та іррадіювали у нижні кінцівки. За рекомендаціями лікаря-дерматолога доза ізотретиноїну була зменшена до 8 мг та призначено піроксикам (Брексін) у дозі 20 мг. Стан пацієнтки дещо покращився, больовий синдром зменшився. В жовтні 2024 року звернулася до ревматолога, враховуючи збереження больового синдрому, після нетривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів. При огляді виявлено позитивний симптом Кушелевського, симптом Шобера 6 см, больовий синдром за візуально аналоговою шкалою (ВАШ) становив 30 мм. Із сімейного анамнезу відомо, що у батька шкірний псоріаз та тривалі болі в спині. При лабораторному обстеженні у загальному аналізі крові виявлені ознаки анемії: Hb 113 г/л, MCV 81,2 фл, MCH 25,2 пг, MCHC 310 г/л, еритроцити $4,5 \times 10^{12}$, та підвищене ШОЕ до 36 мм/год. За даними біохімічного аналізу крові виявлено підвищений рівень фібриногену 455 мг/дл, однак С-реактивний протеїн в межах норми – 3,94 мг/л. У пацієнтки було виявлено антиген гістосумісності HLA-B27. За даними магнітно-резонансної томографії (МРТ) здухвинно-крижових сполучень виявлено дифузні ділянки набряку в латеральних масах крижів субхондрально, в здухвинних кістках (в режимі STIR), суглобова щілина не звужена, у порожнині здухвинно-крижових зчленувань – випіт у невеликій кількості, що відповідало МР-ознакам двобічного сакроілеїту (активна фаза).

Виконано МРТ попереко-крижового відділу хребта, де візуалізовано ознаки дегенеративних змін поперекового відділу хребта, протрузія L4-L5 міжхребцевого диску. За даними МРТ кульшових суглобів виявлено ознаки двобічного синовіту, початкових дегенеративних змін кульшових суглобів.

Враховуючи критерії ASAS 2011 року: запальний біль в поперековому відділі хреб-

та, сідничних ділянках з іррадіацією у нижні кінцівки, наявність ентезиту, позитивний антиген HLA-B27, МР-ознаки двобічного сакроілеїту та наявність обтяженого сімейного анамнезу був встановлений діагноз аксіального спондиліту. В якості терапії першої лінії пацієнтці було призначено нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) у повній терапевтичній дозі терміном на 4-8 тижнів. Також, разом з дерматологом, прийнято рішення про відміну ізотретиноїну у зв'язку з закінченням курсу лікування та наявності побічних ефектів на фоні прийому препарату.

Через чотири тижні після відміни ізотретиноїну та застосування нестероїдних протизапальних препаратів у пацієнтки відзначено значне покращення стану, зокрема зникнення больового синдрому в поперековому відділі хребта. З огляду на позитивну клінічну динаміку на тлі терапії НПЗП, було проведено контроль рівня маркерів системного запалення (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білка), результати якого засвідчили нормалізацію цих показників. Пацієнтці рекомендовано подальше диспансерне спостереження у ревматолога.

Обговорення

Ізотретиноїн – це системний препарат, що використовується для лікування складних і стійких типів звичайного акне. В літературі описано багато побічних ефектів при застосуванні ізотретиноїну, які найчастіше стосуються слизових оболонок, шкіри та опорно-рухової системи [3, 4, 8-10]. Серед негативних проявів з боку опорно-рухового апарату можуть спостерігатися біль у суглобах, рабдоміоліз, гіперостоз, остеоліз, кальцифікацію зв'язок та васкуліт [5].

Baykal Selçuk et al. (2017) вивчали побічні ефекти зі сторони опорно-рухового апарату, зокрема прояви сакроілеїту у пацієнтів, що приймали ізотретиноїн для лікування середнього або важкого акне. В дослідженні приймало участь 73 пацієнти та виявлено, що 37 пацієнтів (50,7%) відчували слабкість, 31 (42,5%) – міалгію, а 36 (49,3%) – біль у нижній частині спини. У 16 (21,9%) з цих 36 пацієнтів біль у спині мав запальний ха-

рактер, і у 6 (8,2%) із них діагностований сакроілеїт за допомогою МРТ [8].

В іншому дослідженні серед 94 пацієнтів, які приймали ізотретиноїн, артралгія відзначалась у 47,9%, міалгія – у 53,2%, біль у нижній частині спини – у 70,2%. Сакроілеїт виявлено у 11,7% пацієнтів, а тендінопатію – у 4,3%. Серед пацієнтів із болем у спині 37,8% мали запальний біль, 62,2% – механічний. У 11 пацієнтів із запальним болем у спині виявлено набряк кісткового мозку сакроілеальних сполучень за даними МРТ. Водночас не встановлено значного зв'язку між кумулятивною дозою препарату, тривалістю лікування чи інтенсивністю болю за шкалою ВАШ з показниками ШОЕ та СРБ ($p > 0,05$) [3].

У перехресному дослідженні серед 113 пацієнтів із акне, які приймали ізотретиноїн понад три місяці, було виявлено, що 54% пацієнтів відчували млявість, 41,6% – міалгію, а 46,9% – біль у нижній частині спини. Серед випадків болю в спині 54,7% були запальними, 45,3% – механічними; у 5 пацієнтів діагностовано сакроілеїт за даними МРТ [9].

В іншому перспективному контрольованому дослідженні представлено результати спостереження за пацієнтами, які отримували системне лікування (ізотретиноїн і тетрациклін) для лікування звичайного акне. В групі ізотретиноїну було 42 пацієнти, а в групі тетрацикліну – 32 пацієнти. Впродовж першого місяця лікування у 6 (14,28%) пацієнтів групи ізотретиноїну розвинувся запальний біль у нижній частині спини, тоді як у групі тетрацикліну у жодного пацієнта не виявлено симптомів спондилоартриту. Крім того, у групі ізотретиноїну у трьох пацієнтів виявлено ентезит ахіллового сухожилку, а в одного пацієнта одночасно спостерігався ахілловий ентезит та односторонній сакроілеїт. Жоден з досліджених пацієнтів не був позитивним за антигеном гістосумісності HLA-B27 [4].

У дослідженні проаналізували 59 пацієнтів, які мали запальний біль у попереку після прийому ізотретиноїну. Більшість пацієнтів (79,7%) були жінками, а 93,2% приймали препарат для лікування звичайного акне. У 76,3% пацієнтів симптоми з'явилися в перші три місяці лікування. За даними

МРТ, у 79,7% пацієнтів виявили двобічний сакроілеїт, а у 16,9% – одnobічний. HLA-B27 був негативним у 72,9% пацієнтів. Показник BASDAI, що відображає активність захворювання, знизився з 5,46 до 2,46 через три місяці після припинення прийому ізотретиноїну, використання НПЗП та занять фізичними вправами. У понад половини пацієнтів (55,9%) МРТ-обстеження нормалізувалося, однак у 8,5% розвинувся хронічний сакроілеїт [11].

Таким чином, прийом ізотретиноїну може спричиняти запальний біль у попереку та сакроілеїт, особливо на ранніх етапах лікування, проте більшість пацієнтів демонструють позитивну динаміку після припинення терапії.

Аналіз клінічних випадків, пов'язаних із використанням ізотретиноїну, виявляє як спільні, так і відмінні риси, які допомагають зрозуміти можливі механізми його впливу на опорно-рухову систему [5-7, 12-19]. Дані узагальнені в таблиці 1.

Серед основних спільних характеристик слід виділити, що симптоми сакроілеїту або спондилоартриту зазвичай виникають після початку терапії ізотретиноїном. У більшості випадків це відбувається у перші місяці лікування. Наприклад, у дослідженнях, проведених Karadağ et al. (2020) та Pehlivan et al. (2011), симптоми проявлялися в межах 2–6 тижнів після початку прийому препарату. Основними симптомами, які описували пацієнти, були біль у нижній частині спини, що іррадіював у сідниці або стегна, ранкова скутість і зниження рухливості [14, 19].

Діагноз сакроілеїту зазвичай підтверджувався за допомогою МРТ, яка демонструвала ознаки запалення сакроілеальних суглобів, такі як набряк кісткового мозку, ерозії та синовіїт. Важливо зазначити, що виявлені випадки не показали чіткої залежності між дозою препарату та розвитком симптомів – вони спостерігалися як на стандартних, так і на низьких дозах ізотретиноїну [18, 19]. Зазвичай симптоми поступово зникали після припинення терапії, що свідчить про можливий причинно-наслідковий зв'язок [3, 4, 7, 14, 19]. У пацієнтів також зазвичай не було

Таблиця 1. Характеристика клінічних випадків ізотретиноїн-індукованого сакроілеїту

Автор, рік	К-ть пацієнтів	Вік	Стать	Доза ізотретиноїну	Час початку больового синдрому	Скарги	HLA-B27	Рентгено-логічні зміни	Лікування
Aydog et al. (2018) [5]	9	16-44	7 жінок/ 2 чоловіки	25-50 мг/д	1-7 місяців	Біль в нижній частині спини, біль в кульшових суглобах та сідницях	4 + 5 -	МРТ: набряк кісткового мозку	НПЗП, сульфасалазин, преднізолон
Mülkoğlu & Nacı (2020) [6]	1	26	жіноча	40 мг/д	3 роки	Біль в нижній частині спини, правому стегні	–	МРТ: склероз та ерозії	Парацетамол
Çakır et al. (2014) [12]	1	25	чоловіча	20-40 мг/д	3 місяці	Біль в спині, кульшових суглобах, парестезія кистей	–	МРТ: набряк кісткового мозку	NA
Yılmaz et al. (2013) [13]	1	20	жіноча	30-40 мг/д	3 місяці	Артралгії, міалгії	+	МРТ: набряк кісткового мозку	Диклофенак, преднізолон
Karadağ et al. (2020) [14]	4	15-17	чоловіча	20-40 мг/д	3-6 тижнів	Біль в кульшових суглобах	–	МРТ: набряк кісткового мозку	Індометацин, сульфасалазин, адалімумаб, метотрексат
Levinson et al. (2012) [7]	1	17	чоловіча	20-40 мг/д	3 місяці	Біль в нижній частині спини	–	МРТ: набряк кісткового мозку	Напроксен
Dinçer et al. (2008) [15]	3	18-25	1 жінка/ 2 чоловіки	15-25 мг/д	3 місяці- 2 роки	Біль в нижній частині спини	2- 1+	МРТ: набряк кісткового мозку	НПЗП
Kocak et al. (2017) [17]	11	16-37	8 жінок/ 3 чоловіки	30-40 мг/д	1-3 місяці	Біль в кульшових суглобах	–	МРТ: набряк кісткового мозку	НПЗП
Kavadar et al. (2015) [18]	2	36 21	Жіноча чоловіча	60-120 мг/д	2,5-5 місяців	Біль в нижній частині спини та кульшових суглобах	–	МРТ: набряк кісткового мозку	Напроксен, диклофенак
Gokbel et al. (2021) [16]	1	26	Жіноча	30 мг/д	8 тижнів	Біль в нижній частині спини	–	МРТ: набряк кісткового мозку	Сульфасалазин, НПЗП

Таблиця 1. (закінчення)

Автор, рік	К-ть пацієнтів	Вік	Стать	Доза ізотретиноїну	Час початку больового синдрому	Скарги	HLA-B27	Рентгенологічні зміни	Лікування
Pehlivan et al. (2011) [19]	4	32 22 19 35	2 жінки/ 2 чоловіки	15 мг/д	2 тижні	Біль в нижній частині спини, біль в стегні	–	Норма	НПЗП

попередніх ревматологічних захворювань, що виключає вплив супутніх хронічних хвороб [4, 18]

Разом із цим у клінічних випадках спостерігаються певні відмінності. Наприклад, у пацієнта, описаного Mülkoğlu et al. (2020), хронічний сакроілеїт залишався недіагностованим протягом трьох років після завершення терапії [6]. Деякі випадки супроводжувалися іншими ускладненнями, наприклад, полінейропатією [12]. У той час як більшість випадків стосувалися дорослих пацієнтів, наведена серія випадків серед підлітків підкреслює широкий віковий спектр впливу препарату [14].

Роль імунних змін на фоні лікування системними ретиноїдами

Можливу кореляцію між використанням ізотретиноїну та розвитком сакроілеїту можна пояснити кількома чинниками. Існують припущення, що ізотретиноїн впливає на імунomodulацію через кілька механізмів, зокрема через зміну балансу цитокінів. Ізотретиноїн має ефекти, подібні до детергента, та викликає зміни в структурах лізосомальних мембран, що призводить до дегенерації синовіальних клітин [15]. Матриксні металопротеїнази (ММП), зокрема ММП-2 та ММП-9, є ферментами, що руйнують компоненти позаклітинного матриксу, і відіграють важливу роль у розвитку запальних захворювань суглобів. Відомо, що ММП, активовані прозапальними цитокінами, спричиняють руйнування позаклітинного матриксу при ревматоїдному артриті [20]. Ретинол та ретиноєва кислота здатні стимулювати активність ММП-2. Як похідне ретиноєвої кисло-

ти, ізотретиноїн може активувати ММП-2, що призводить до пошкодження мембран у суглобах та сприяє розвитку запальних процесів [21].

Взаємозв'язок з HLA-B27 та ризики розвитку сакроілеїту на фоні лікування системними ретиноїдами

Іншим важливим аспектом є потенційна генетична схильність, зокрема наявність HLA-B27 у деяких пацієнтів, що може підвищувати їх ризик розвитку спондилоартриту. Зв'язок між геном гістосумісності HLA-B27 і сакроілеїтом у пацієнтів, які отримували ізотретиноїн, вивчався в багатьох дослідженнях і клінічних випадках. У дослідженнях описано 13 випадків сакроілеїту, позитивний ген гістосумісності HLA-B27 було виявлено тільки у 6 пацієнтів але більшість досліджень показують, що сакроілеїт може розвинутися незалежно від статусу HLA-B27 у пацієнтів на системній терапії ізотретиноїном [5, 13, 15].

Таким чином, хоча HLA-B27 часто асоційований з розвитком спондилоартриту, його наявність не є значимим для розвитку сакроілеїту, пов'язаного із прийомом ізотретиноїну. Ці результати підкреслюють важливість ретельного моніторингу симптомів з боку опорно-рухового апарату в усіх пацієнтів, які проходять терапію ізотретиноїном, незалежно від наявності чи відсутності маркерів генетичної детермінованості.

Поки що немає достатньої кількості доказів для встановлення прямої залежності між дозою, тривалістю лікування та розвитком симптомів, спостереження свідчать, що молодший вік пацієнтів може бути фактором ри-

зику через більш активну імунну відповідь [2, 10]. У більшості випадків припинення терапії ізотретиноїном призводило до зворотності симптомів, що є важливим фактором для клінічного прогнозу [3, 4, 7, 14, 19].

Таким чином, огляд літератури підтверджує можливий вплив ізотретиноїну на розвиток запальних станів опорно-рухової системи, особливо в осіб з генетичною-детермінованістю. Для кращого розуміння цих механізмів необхідні подальші дослідження, які враховуватимуть генетичні та імунологічні особливості пацієнтів.

Висновки

Результати проведеного аналізу літератури мають важливе значення для клінічної практики, оскільки вони підтверджують існування потенційної кореляції між застосуванням ізотретиноїну та розвитком сакроілеїту. Це дозволяє лікарям звертати увагу на можливість розвитку таких ускладнень у пацієнтів, які проходять лікування ізотретиноїном, що може сприяти своєчасній діагностиці та коригуванню терапії

Практичне застосування отриманих результатів полягає в удосконаленні підходів до моніторингу пацієнтів, що отримують терапію системними ретиноїдами, а також у визначенні необхідності додаткових обстежень для виявлення ранніх проявів запальних захворювань суглобів та хребта. Крім того, виявлений зв'язок між позитивним статусом HLA-B27 та підвищеним ризиком розвитку спондилоартриту може бути корисним для формування індивідуальних планів спостереження та лікування таких пацієнтів.

Однак залишаються кілька питань, які потребують подальшого вивчення. Зокрема, необхідно більш детально дослідити механізми імунологічного патогенезу сакроілеїту у пацієнтів, які проходять терапію ізотретиноїном. Важливо також визначити, як тривалість та дозування терапії системними ретиноїдами впливають на розвиток цих ускладнень. Додатково необхідно з'ясувати, чи є інші генетичні маркери, що можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку сакроілеїту на фоні лікування ізотретиноїном.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-7500-8520](https://orcid.org/0000-0002-7500-8520) (A, B, D, E, F) Dzhus

Marta

[0009-0007-1499-456X](https://orcid.org/0009-0007-1499-456X) (B, C, D) Mulyk

Kateryna

[0009-0006-3714-2610](https://orcid.org/0009-0006-3714-2610) (B) Elizabeth Aitul

[0000-0001-9719-323X](https://orcid.org/0000-0001-9719-323X) (B) Ruslana Potomka

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lowenstein EB, Lowenstein EJ. Isotretinoin systemic therapy and the shadow cast upon dermatology's downtrodden hero. Clin Dermatol. 2011 Nov-Dec;29(6):652-61. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.026. PMID: 22014987.
2. Acar EM, Şaş S, Koçak FA. Evaluation of musculoskeletal adverse effects in patients on systemic isotretinoin treatment: A cross-sectional study. Arch Rheumatol. 2021 Dec 24;37(2):223-229. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2022.8645. PMID: 36017204; PMCID: PMC9377170.
3. Karaosmanoğlu N, Mülkoğlu C. Analysis of musculoskeletal side effects of oral Isotretinoin treatment: a cross-sectional study. BMC Musculoskelet Disord. 2020;21(1):631. doi:10.1186/s12891-020-03656-w
4. Alkan S, Kayiran N, Zengin O, Kalem A, Kimyon G, Kilinc EO, et al. Isotretinoin-induced spondyloarthropathy-related symptoms: A prospective study. J Rheumatol. 2015;42(11):2106-2109. doi:10.3899/jrheum.150013
5. Aydog E, Ozturk G, Comert A, Tasdelen N, Akin O, Kulcu DG. Sacroiliitis during isotretinoin treatment: causal association or coincidence? North Clin Istanbul. 2018;6(1):75-80. doi:10.14744/nci.2018.93798

6. Mülkoğlu C, Nacı B. A patient with chronic sacroiliitis undiagnosed for three years after isotretinoin use. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):300. doi:10.1186/s12891-020-03290-6
7. Levinson M, Gibson A, Stephenson G. Sacroiliitis secondary to isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2012;53:298–300.
8. Baykal Selçuk L, Aksu Arıca D, Baykal Şahin H, Yaylı S, Bahadır S. The prevalence of sacroiliitis in patients with acne vulgaris using isotretinoin. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(2):176–179. doi:10.1080/15569527.2016.1237521
9. Taheri A, Sabouhi S, Farazmand F. Incidence of low back pain and sacroiliitis in military families with acne vulgaris under isotretinoin therapy. *Am J Clin Exp Immunol.* 2020;9(2):6–9.
10. Özkoca D, Caf N, Alacagöz Yılmaz NN, Uzunçakmak TK, Özdi A, Atsü AN. Skeletal side effects of systemic isotretinoin treatment: do they depend on age, gender, treatment duration, daily dose and isotretinoin-naiveness? *Dermatol Pract Concept.* 2023;13(2):e2023121. doi:10.5826/dpc.1302a121
11. Koca SS, Albayrak F, Kisacik B. Isotretinoin and inflammatory low back pain; beware! *Ann Rheum Dis.* 2024;83:2051.
12. Çakır T, Subaşı V, Bilgili A, Demirdal ÜS, Ülker RN. A case with bilateral sacroiliitis and polyneuropathy development due to isotretinoin use. *Arch Rheumatol.* 2014;29(4):304–308.
13. Yilmazer B, Coşan F, Cefle A. Bilateral acute sacroiliitis due to isotretinoin therapy: a case report. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(5):604–605. doi:10.1111/1756-185X.12085
14. Karadağ ŞG, Sönmez HE, Tanatar A, Çakan M, Aktay Ayaz N. Isotretinoin-induced sacroiliitis: case series of four patients and a systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(1):171–175. doi:10.1111/pde.14035
15. Dinçer U, Çakar E, Kıralp MZ, Dursun H. Can isotretinoin induce sacroiliitis: three cases. *Romatizma.* 2008;23:157–159.
16. Gokbel T, Gözpinar G, Dursun N, Dursun E. Isotretinoin treatment-induced sacroiliitis. *Turk Klin J Case Rep.* 2021.
17. Kocak O, Kocak AY, Sanal B, Kulan G. Bilateral sacroiliitis confirmed with magnetic resonance imaging during isotretinoin treatment: assessment of 11 patients and a review of the literature. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2017;25(3):228–233.
18. Kavadar G, Azman E, Tekdos Demircioğlu D, Emre T. Bilateral sacroiliitis due to isotretinoin: two cases.
19. Pehlivan Y, Kisacik B, Sayiner ZA, Onat AM. Inflammatory back pain in patients treated with isotretinoin. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2690. doi:10.3899/jrheum.110703
20. Xue M, McKelvey K, Shen K, Minhas N, March L, Park SY, et al. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2270–2279. doi:10.1093/rheumatology/keu254
21. Dalmolin RJ, Zanotto-Filho A, De Oliveira RB, Duarte RF, Pasquali MA, Moreira JC. Retinol and retinoic acid increase MMP-2 activity by different pathways in cultured Sertoli cells. *Free Radic Res.* 2007;41(12):1338–1347. doi:10.1080/10715760701717427

Sacroiliitis associated with isotretinoin use: a clinical case and literature review

Dzhus Marta¹, Mulyk Kateryna², Potomka Ruslana³, Aitul Elizaveta⁴

¹ MD, PhD, Professor of Department of Internal Medicine № 2,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Assistant of Department of Internal Medicine № 2,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ rheumatology department, St. Michael's Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

⁴ student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Dzhus Marta

E-mail: dzhusm@yahoo.co.uk

Abstract: *Isotretinoin is an effective treatment for severe forms of acne vulgaris; however, its use may be accompanied by rare side effects involving the musculoskeletal system, including sacroiliitis. This article presents a clinical case of bilateral sacroiliitis induced by isotretinoin in an HLA-B27-positive patient. A literature review is provided regarding the frequency of this complication, its pathophysiological mechanisms, disease progression, and remission duration after discontinuation of the drug. The role of immunological factors, including the cytokine balance, matrix metalloproteinase (MMP) activity, as well as genetic factors (HLA-B27), in the development of joint lesions during isotretinoin therapy is discussed. It is determined that sacroiliitis most commonly occurs in the first months of treatment, usually resolves after discontinuation of the drug, but in some cases may become chronic, requiring prolonged therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or other medications. The analysis of the data emphasizes the importance of an interdisciplinary approach in managing patients receiving systemic retinoids, especially those with genetic predisposition, for timely diagnosis and treatment optimization.*

Keywords: [Sacroiliitis](#); [Isotretinoin](#); [Matrix Metalloproteinases](#); [Acne Vulgaris](#); [Musculoskeletal Diseases](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.074:612.122:616.379-008.64-084

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.123-129](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.123-129)

Received: October 23, 2024

Accepted: January 21, 2025

Screening of blood glucose level as a key element of the strategy of prevention and early detection of type 2 diabetes mellitus

Liashko Daria¹, Domanskyi Rostyslav¹, Yanitska Lesya²,
Horkunenko Oksana², Yezhel Iryna³

¹ student of higher education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² PhD, Associate professor, Medical biochemistry and molecular biology department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ PhD, Medical biochemistry and molecular biology department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Horkunenko Oksana

E-mail: o.gorkunenko@nmu.ua

+380990955884

Abstract: *the regular screening of glucose level in blood is important for prevention, early detection and treatment of type 2 diabetes mellitus. Timely detection of hyperglycemia, as the main index of impaired glucose metabolism, is a key aspect in prevention of development of long-term diabetic complications, including cardiovascular diseases, peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, etc. Awareness of the risks of development of diabetic complications promotes the higher public awareness of the importance of healthy nutrition, regular physical activity, and a healthy lifestyle. The aim of the study was to carry out a blood glucose screening of individuals aged 18-21 years to analyze the impact of the risk factors of type 2 diabetes mellitus on the blood glucose levels, as well as to increase the awareness among higher education students about the importance of regular blood glucose screening for prevention of diabetes and prediabetic states. The level of glucose in capillary blood was determined using a glucometer with individual test strips, the data concerning the risk factors for diabetes taken in the form of a voluntary anonymous survey. According to the level of blood glucose the questionnaire of participants of the study were divided into two groups: group A – normoglycemia (the average blood glucose level is 4.6 ± 0.5 mmol/l), group B – the elevated blood glucose (6.3 ± 0.5 mmol/l). A statistical analysis of the questionnaire results and a quantitative assessment of the impact of risk factors for type 2 diabetes mellitus on the level of glycemia were performed. The homogeneity of gender composition of the groups of individuals with normoglycemia and elevated blood glucose levels was established. It was shown that having breakfast a few hours before the study did not influence the blood glucose levels among the individuals with normoglycemia. It was not possible to assess the effect of having breakfast on the level of glycemia in the group with elevated blood glucose levels due to insufficient sample size. The influence of the risk factors, such as the presence of unhealthy habits (smoking, consumption of energy drinks), heredity (having relatives with diagnosed diabetes mellitus), tendency to consume sweets and lack of regular physical activity, on the blood glucose levels of people of this age category was analyzed. It was shown that for people aged 18-21 years, heredity and lack of regular physical activity can be important risk factors for*

development of hyperglycemia. Having relatives with diagnosed diabetes mellitus increased the risk of hyperglycemia among the participants by 1.85 times; regular physical activity reduced the risk of hyperglycemia among the participants by 4.5 times.

Key words: [Blood Glucose](#), [Diabetes Mellitus](#), [Hyperglycemia](#), [Prediabetic State](#), [Public Health](#).

Introduction

The regular screening of glucose level in blood is important for prevention, early detection, and treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Timely detection of hyperglycemia, as the main index of impaired glucose metabolism, is a key aspect in prevention of T2DM and its long-term complications, such as cardiovascular diseases, peripheral neuropathy, diabetic nephropathy [1]. Understanding the risks of development of diabetic complications contributes to elevated public awareness of the importance of a healthy diet, regular physical activity, and a healthy lifestyle. An effective system of screening and glycemic control can significantly improve the health of the nation, decreasing the risks of development of diabetic complications and reducing the associated economic costs.

Aim

The aim of the study was to carry out the blood glucose screening in order to prevent diabetes mellitus and prediabetes, to increase the awareness among the students of higher education, and to analyze the influence of risk factors of type 2 diabetes mellitus on the level of glycemia in individuals aged 18-21.

Materials and methods

In order to prevent diabetes and prediabetic state, to determine the impact of risk factors of T2DM on the level of glycemia, as well as to increase the awareness of students of higher education regarding the risk factors and methods of diabetes prevention, the glucose screening was conducted at Bogomolets National Medical University on World Diabetes Day in November 2023 among the 1st-3rd year students and lecturers. The value of glycemia was determined using a glucometer and individual test strips in capillary blood, the data on the presence of risk factors of T2DM were collected in the form of the voluntary anonymous survey. 106 people participated in screening of glycemia: 101 of

them were aged 18 to 21, the others were older. Statistical analysis of results of the anonymous survey and values of glucose levels was carried out for the age category represented most, the young people aged 18 to 21. For one individual in this category the glucose test appeared to be not valid; at statistical analysis it was not included into the sample. Thus, the sample size was 100 persons.

The participants of screening were asked to fill out the anonymous questionnaire indicating their age and the presence of risk factors of T2DM, in particular:

1. Unhealthy habits (smoking, use of energy drinks);
2. Having relatives with diagnosed diabetes mellitus;
3. Tendency of regular eating sweets;
4. The level of physical activity.

The statistical processing of the data was performed in the Microsoft Office Excel computer software. The values of blood glucose levels were represented as Mean $\pm$ SD (standard deviation); the difference between groups was considered as statistically significant at $p < 0.05$. The Student's t-test was used to evaluate the reliability of differences between groups. For estimation of the influence of risk factors of T2DM on appearance of hyperglycemia, the questionnaires were subdivided into groups depending on the presence or absence of the risk factor. The risks of appearance of hyperglycemia in the groups exposed (R(+)) and unexposed (R(-)) to the risk factor of T2DM, were calculated by the use of a contingency table. R(+) represents the probability of an outcome (hyperglycemia) in the group exposed to the risk factor; R(-) represents the probability of the outcome (hyperglycemia) in the group unexposed to the risk factor. The relative risk (RR) was calculated as the ratio of probability of hyperglycemia in exposed group to the probability of hyperglycemia in the group

unexposed to risk factor ($RR=R(+)/R(-)$), the statistical reliability for RR was estimated as follows [2].

Results

According to results of screening, the elevated level of glucose (≥ 5.8 mmol/l, taking into account the permissible error of the glucometer) was found in 11 people, which makes 11% of the total number of participants. By the results of blood glucose determination, the questionnaires of participants were divided into groups: group A – normoglycemia (< 5.8 mmol/l), group B – elevated blood glucose level (≥ 5.8 mmol/l). According to results of screening, the elevated level of glucose (≥ 5.8 mmol/l, taking into account the permissible error of the glucometer) was found in 11 people, which makes 11% of the total number of participants. By the results of blood glucose determination, the questionnaires of participants were divided into groups: group A – normoglycemia (< 5.8 mmol/l), group B – elevated blood glucose level (≥ 5.8 mmol/l). Both groups had similar gender distribution: group A (normoglycemia) was represented by 20.2% ($n=18$) men and 79.8% ($n=71$) women, group B was represented by 18.2% ($n=2$) men and 81.8% ($n=9$) women.

In estimation of glycemia, an important criterion is the time interval between getting a meal and blood sampling, so, we assessed the blood glucose level by the subgroups according to the criterion of having breakfast a few hours before glucose screening (Table 1).

The level of glycemia in group A indicates that early breakfast did not influence the average value of blood glucose level ($p>0.05$). In group B, it was not possible to make a statistical assessment of the influence of breakfast on the

level of glycemia due to the insufficient size of the subgroup in which the blood glucose was measured on an empty stomach ($n=1$). Thus, in further analysis and assessment of influence of risk factors of T2DM on blood glucose level, the division of groups A and B into subgroups was not carried out.

Data are represented as Means $\pm$ SD; $*p < 0.05$ in comparing the groups; $\#p > 0.05$ in comparing the groups.

By the results of the questionnaire, the influence of risk factors of T2DM was analyzed and the frequency of appearance of these factors among the participants of glucose screening was estimated. The presence of risk factors of T2DM among the participants with normoglycemia (Group A) and elevated blood glucose level (Group B) are shown in Table 2.

Discussion

Determination and regular screening of blood glucose level is a key factor in early diagnostics and prevention of diabetes mellitus. Regular glycemic control allows to identify individuals in a prediabetic state and to provide them with timely advice on an individualized strategy of glycemic control in order to prevent development of diabetic complications [3].

Since T2DM develops slowly and is often diagnosed accidentally during routine preventive examinations, the regular control of blood glucose levels is an important preventive factor that allows timely detection of disease and appointment of treatment. In the study «Intermittently scanned continuous glucose monitoring for type 1 diabetes», it has been found that continuous periodic blood glucose screening in individuals with type 1 diabetes mellitus and high glycated hemoglobin allows the more effective control of

Table 1. The average blood glucose level in group A (normoglycemia) and group B (hyperglycemia) 2-3 hours after breakfast and on an empty stomach

Blood glucose level, mmol/L			
Group A ($n=89$)		Group B ($n=11$)	
4.6 $\pm$ 0.5*		6.3 $\pm$ 0.5*	
After breakfast ($n=66$)	On an empty stomach ($n=23$)	After breakfast ($n=10$)	On an empty stomach ($n=1$)
4.6 $\pm$ 0.5#	4.7 $\pm$ 0.4#	6.2 $\pm$ 0.3	7.6

Table 2. Assessment of the presence of risk factors of T2DM among the participants of glucose screening (n=100)

Risk factor	Group A (n=89)				Group B (n=11)			
	Present		Absent		Present		Absent	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Unhealthy habits	37.1	33	62.9	56	36.3	4	63.6	7
Relatives with diagnosed diabetes mellitus	29.2	26	70.7	63	45.4	5	54.5	6
Regular eating sweets	61.7	55	38.2	34	63.6	7	36.3	4
Regular physical activity	33.7	30	66.2	59	9.1	1	90.9	10

blood glucose levels, increases the time within target glucose ranges, and reduces the burden of hypoglycemia [4]. As an alternative method of screening of diabetes and prediabetic states the measuring of glucose level in saliva potentially can be used. As it was shown by the authors [5], it is proportional to the level of glycated hemoglobin and to the level of glucose in blood on an empty stomach. The clinical studies also demonstrate the effectiveness of lifestyle changes and/or pharmacotherapy to prevent the development of diabetes in people with diagnosed prediabetes. Thus, the regular screening for T2DM is a key

step in preventing and delaying development of diabetic complications [6].

The trend of growing incidence of T2DM in a large extent is defined by the sedentary lifestyle, excessive body weight, unhealthy diet and obesity [7]. Analysis of the questionnaires of study participants has shown that not all considered risk factors have an impact on the level of glycemia in young people aged 18-21 years. The distribution of the presence of risk factors of T2DM among the individuals of group A (normoglycemia) and group B (elevated blood glucose levels) in percent is shown on Figure 1.

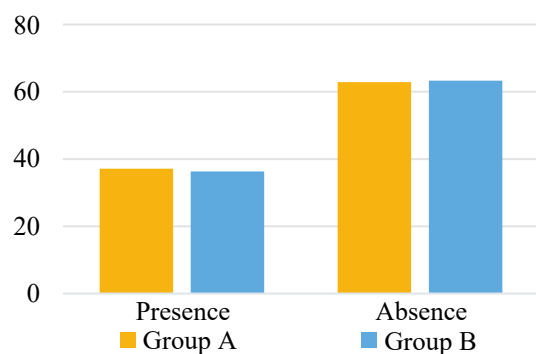
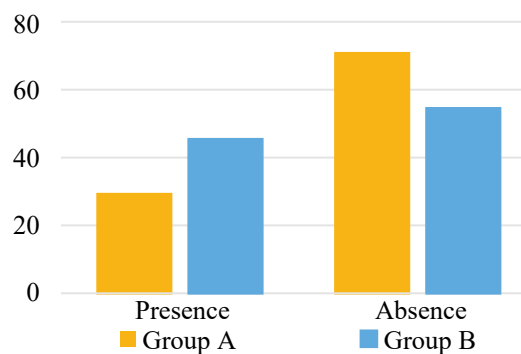
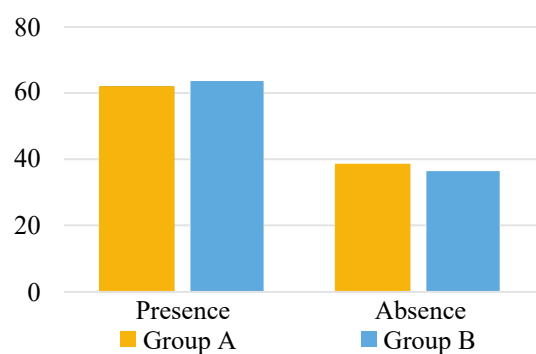
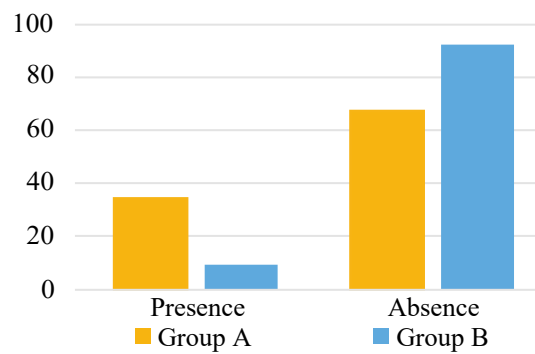
a) *Unhealthy habits*b) *Relatives with diagnosed diabetes mellitus*c) *Regular eating sweets*d) *Regular physical activity***Figure 1.** Diagrams of distribution of the presence of risk factors of T2DM among the individuals in group A and group B in percent

Table 3. Assessment of risks of hyperglycemia in participants at presence, R(+), or absence, R(-), of risk factor of T2DM and the values of relative risk (RR)

Risk factors of T2DM	Risk of hyperglycemia, %		Relative risk RR=R(+)/R(-)
	R(+)	R(-)	
Unhealthy habits	10.8	11.1	0.97, p=0.97
Relatives with diagnosed diabetes mellitus	16.1	8.7	1.85, p=0.28
Regular eating sweets	11.3	10.5	1.07, p = 0.91
Regular physical activity	3.2	14.4	0.22, p=0.14

Assessment of the presence of risk factors of T2DM (Table 2) was used to subdivide the questionnaires into groups exposed and unexposed to the risk factors of T2DM.

To assess the impact of considered factors on the level of blood glucose the risk of development of hyperglycemia in individuals with presence R(+) or absence R(-) of risk factors of T2DM was calculated (Table 3). We have also estimated the values of the relative risk (RR) for all the considered factors, which can be easier interpreted. The value of $RR > 1$ indicates that the exposed factor increases the probability of the outcome (appearance of hyperglycemia), $RR < 1$ indicates that the exposed factor decreases the probability of hyperglycemia appearance. The $RR = 1$ shows that the exposed factor does not influence the level of glycemia and there is no difference between groups.

From the data represented in Table 3 we may conclude that the heredity and lack of regular physical activity tend to increase the risk of hyperglycemia in young people aged 18-21 years. The presence of relatives with diagnosed diabetes mellitus increases the risk of hyperglycemia in the sample by 1.85 times: $R(+) = 16.1\%$, $R(-) = 8.7\%$, $RR = 1.85$. Regular physical activity reduces the risk of hyperglycemia in a sample by 4.5 times: $R(+) = 3.2\%$, $R(-) = 14.4\%$, $RR = 0.22$. The other considered factors, such as unhealthy habits and regular eating sweets appeared to be not meaningful, the relative risks are equal to 0.97 and 1.07, respectively. It should be mentioned that despite the RR values for those factors as: having relatives with relatives with diagnosed DM and regular physical activity, for which the RR values notably differ from 1, the p-values appeared to be higher than 0.05. The low statistical reliability

in these cases can be associated with the small sample size.

Based on the data of blood glucose screening and questionnaire survey of participants aged 18-21, the following recommendations can be made for further research and prevention measures of diabetes mellitus:

1. Carrying out the measures aimed to increase the public awareness of the importance of maintaining a healthy lifestyle, as well as the regular screening of blood glucose level for prevention and early detection of diabetes.

2. Development and implementation of screening grant programs to identify individuals with elevated risk of development of diabetes based on the measurement of blood glucose level.

3. The study of the influence of risk factors such as heredity, lifestyle, diet, and the level of physical activity on blood glucose levels in people of different age groups. To provide the sufficient level of statistical significance the studies should be performed with the larger groups of participants.

4. Development and validation of more accurate and convenient methods for assessment of blood glucose levels for earlier detection of disorders of glucose homeostasis.

Conclusions

The influence of risk factors of T2DM on the blood glucose level of people aged 18-21 years was analyzed. It was shown that heredity (relatives with diagnosed T2DM) and lack of regular physical activity can be important risk factors for development of hyperglycemia among young people aged 18-21 years.

Financing

This study did not receive any external funding.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Consent to Publication

The author has obtained consent to publish the results of the study.

ORCID ID and author contribution

(B, C, D, E) Liashko Daria

(B, C, D, E) Domanskyi Rostyslav

[0000-0002-8116-2022](#) (A, B, C, D, E, F)

Yanitska Lesya

[0000-0002-9617-5328](#) (C, D, E) Horkunenko

Oksana

[0000-0001-9718-9134](#) (C, D, E) Yezhel Iryna

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

REFERENCES

1. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(9):525-539. DOI: [10.1038/s41574-022-00690-7](#)
2. Altman DG, Bland JM. How to obtain the P value from a confidence interval. *BMJ* [Internet]. 2011;343:d2304. DOI: 10.1136/bmj.d2304. Available from: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d2304.long>
3. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for prediabetes and type 2 diabetes: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2021;326(8):736-743. DOI: [10.1001/jama.2021.12531](#)
4. Leelarathna L, Evans ML, Neupane S, Rayman G, Lumley S, Cranston I, et al. Intermittently scanned continuous glucose monitoring for type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2022;387(16):1477-1487. DOI: 10.1056/NEJMoa2205650
5. Choudhry AA, Kumar P, Prasad M, Mohapatra T, Sharma P. Validation of salivary glucose as a screening tool of diabetes mellitus. *Rom J Intern Med*. 2022;60(3):145-152. DOI: [10.2478/rjim-2022-0005](#)
6. Duan D, Kengne AP, Echouffo-Tcheugui JB. Screening for diabetes and prediabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50(3):369-385. DOI: [10.1016/j.ecl.2021.05.002](#)
7. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes - global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-111. DOI: [10.2991/jegh.k.191028.001](#)

Скринінг рівня глюкози крові, як ключовий елемент стратегії профілактики та своєчасного виявлення цукрового діабету 2 типу

Ляшко Дар'я¹, Доманський Ростислав¹, Яніцька Леся²,
Горкуненко Оксана³, Єжель Ірина⁴

¹ здобувач ВО третього року навчання, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² к.біол.н., доцентка, кафедра медичної біохімії та молекулярної біології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ к.хім.н., доцентка, кафедра медичної біохімії та молекулярної біології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁴ к.біол.н., кафедра медичної біохімії та молекулярної біології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Horkunenko Oksana

E-mail: o.gorkunenko@nmu.ua

+380990955884

Анотація: регулярний скринінг рівня глюкози крові має важливе значення для профілактики, своєчасного виявлення та лікування цукрового діабету 2 типу. Вчасне виявлення гіперглікемії, як основного показника порушення метаболізму глюкози, є ключовим аспектом у запобіганні розвитку довгострокових ускладнень цукрового діабету, в тому числі захворювань серцево-судинної системи, периферичної нейропатії, діабетичної нефропатії, тощо. Усвідомлення ризиків розвитку ускладнень цукрового діабету сприяє підвищенню рівня обізнаності суспільства щодо важливості здорового харчування, регулярних фізичних навантажень та здорового способу життя. Метою дослідження було проведення скринінгу рівня глюкози в крові осіб вікової категорії 18-21 рік для аналізу впливу факторів ризику розвитку цукрового діабету другого типу на рівень глікемії, а також збільшення обізнаності здобувачів вищої освіти щодо важливості регулярного контролю глікемії для профілактики цукрового діабету та предіабетичних станів. Показник рівня глікемії визначався за допомогою глюкометра та індивідуальних тест-смужок у капілярній крові, збір даних про наявність факторів ризику цукрового діабету проводився у вигляді добровільного анонімного опитування. За результатами глікемії анкети учасників дослідження було поділено на дві групи: група А – нормоглікемія, середній рівень глюкози у крові ($4,6 \pm 0,5$ ммоль/л), група Б – підвищений рівень глюкози у крові ($6,3 \pm 0,5$ ммоль/л). Проведено статистичний аналіз результатів анкетування та кількісна оцінка впливу факторів ризику цукрового діабету другого типу на показники глікемії. Встановлено однорідність гендерного складу груп осіб із нормоглікемією та підвищеним рівнем глюкози у крові. Показано, що наявність сніданку за декілька годин до проведення дослідження не впливає на показники рівня глюкози у крові серед осіб з нормоглікемією. Проведення оцінки впливу сніданку на показник глікемії у групі з підвищеним рівнем глюкози у крові не було можливим через недостатній розмір вибірки. Проаналізовано вплив факторів ризику, таких як наявність шкідливих звичок (паління, вживання енергетичних напоїв), спадковість (наявність родичів з діагностованим цукровим діабетом), схильність до вживання солодощів та відсутність регулярної фізичної активності, на показники рівня глюкози у крові осіб даної вікової категорії. Показано, що для людей віком 18-21 рік важливими ризиками розвитку гіперглікемії можуть виступати спадковість та відсутність регулярної фізичної активності. Наявність родичів з діагностованим цукровим діабетом збільшувала ризик виявлення гіперглікемії у вибірці у 1,85 рази; регулярна фізична активність зменшувала ризик виявлення гіперглікемії у вибірці в 4,5 рази.

Ключові слова: гіперглікемія, громадське здоров'я, предіабетичний стан, рівень глюкози крові, цукровий діабет.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 617:616-036.22(100)

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.130-138](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.130-138)

Received: October 15, 2024

Accepted: January 11, 2025

Хірургія в умовах глобалізованих пандемій

Білодід Владислав¹, Ребедайло Катерина²¹ Студент, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна.² Студентка, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Adress for correspondence:

Bilodid Vladyslav

E-mail: vladyslavbilodid2001@gmail.com

Анотація: стаття присвячена дослідженню хірургії в умовах глобалізованих пандемій. Мета статті – системний розгляд фахових праць в межах аналізу ключових аспектів, що пов'язані з обговоренням організації хірургічної допомоги, безпеки пацієнтів і медичного персоналу, а також адаптації медичних практик до потреб хірургії в умовах глобалізованих пандемій. Висувається завдання визначити ключові аспекти, які не в повній мірі розкриті в сучасних фахових працях, що охоплюють питання розвитку хірургії в умовах глобалізованих пандемій. На базі узагальненого вирішення поставленого завдання на комплексному рівні проаналізовано сучасні праці, які присвячені висвітленню питань пов'язаних із розвитком хірургічної практики в умовах глобалізованих пандемій. Для визначення сучасного стану досліджень з адаптації хірургічної справи в умовах глобалізованих пандемій було проведено комплексний аналіз фахових публікацій в різних базах даних зокрема в Google Scholar, PubMed, Scopus і IEEE Xplore. Після комплексного фахових джерел виявлені дані було піддано операційній систематизації, яка засовувалась для визначення основних аспектів, котрі не в повній мірі висвітлені в розглянутих працях. Висновки: Загалом аналіз наукових робіт показав, що: 1. Глобалізовані пандемії стали потужними каталізаторами змін у хірургічній практиці; 2. Хірурги у всьому світі змушені швидко адаптуватися до нових реалій, впроваджуючи нові профілактичні заходи, змінюючи хірургічні процедури та керуючи ресурсами; 3. Вивчення досвіду, накопиченого під час цих пандемій, є надзвичайно важливим для підготовки до майбутніх глобальних криз і забезпечення стійкості системи охорони здоров'я. 4. В сучасних фахових працях із піднятого питання існує цілий ряд недоліків в наслідок яких не в повній мірі розкриваються особливості хірургічної практики в умовах глобалізованих пандемій.

Ключові слова: загальна хірургія, інфекційний контроль, пандемія, оцінка ризиків, хірургічні процедури.

Вступ

Поява глобалізованих пандемій глибоко вплинула на сферу хірургії, створюючи безпрецедентні виклики та вимагаючи швидких адаптацій медичних систем. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), глобалізована пандемія – це

широке поширення нової інфекційної хвороби, що вражає людей у більшій частині світу, зазвичай протягом короткого періоду часу. У відповідності до праці [1] охоронні системи здоров'я в всьому світі борються зі зростанням інфекційних захворювань, змушуючи хірургічні практики еволюціонува-

ти, балансуючи між нагальними потребами у відповідь на пандемію та безперервністю надання необхідної хірургічної допомоги. Відповідно праці [2] перетин хірургії та глобалізованих пандемій представляє складний ландшафт, що вимагає адаптивності, інновацій та стійкості. Згідно з працею [3] розуміючи виклики та можливості, що виникають у таких умовах, хірургічна спільнота може краще підготуватися до майбутніх пандемій, забезпечуючи ефективність, безпеку та орієнтованість на пацієнта хірургічної допомоги. Таким чином піднята в даній статті тематика є досить актуальною, оскільки в ній розглядається нагальна потреба хірургічної спільноти в розумінні та подоланні цих викликів. Надаючи всебічний огляд праць, присвячених піднятому питанню в межах перетину хірургії та глобалізованих пандемій, створюється можливість висвітлити сучасні аспекти формування та розвитку хірургії в умовах глобалізованих пандемій, що вимагає постійної адаптивності, інновацій та стійкості. Розуміння викликів та можливостей, що виникають у таких умовах, є важливим для хірургічної спільноти, щоб вона могла краще підготуватися до майбутніх пандемій, забезпечуючи ефективність, безпеку та орієнтованість на пацієнта хірургічної допомоги.

Мета

Мета статті – системний розгляд фахових праць в межах аналізу ключових аспектів, що пов'язані з обговоренням організації хірургічної допомоги, безпеки пацієнтів і медичного персоналу, а також адаптації медичних практик до потреб хірургії в умовах глобалізованих пандемій. Автори ставлять перед собою завдання визначити ключові питання та проблеми, які не в повній мірі розкриті в сучасних фахових працях, що охоплюють питання розвитку хірургії в умовах глобалізованих пандемій. На базі узагальненого вирішення поставленого завдання необхідно на комплексному рівні проаналізувати сучасні праці, які присвячені висвітленню питань пов'язаних із розвитком хірургічної практики в умовах глобалізованих пандемій.

Шлях досягнення мети: Дослідницька група планує застосувати методи аналізу літератури та огляду наукових праць для комплексного визначення інтеграційних аспектів, щодо аналізу адаптації хірургічної практики в умовах глобалізованих пандемій. Це дослідження спрямоване на заповнення прогалин у розумінні та визначенні ключових аспектів в сучасних фахових дослідженнях із адаптації хірургічної справи в умовах глобалізованих пандемій.

Матеріали і методи

Для визначення сучасного стану досліджень з адаптації хірургічної справи в умовах глобалізованих пандемій було проведено комплексний аналіз фахових публікацій в різних базах даних зокрема в Google Scholar, PubMed, Scopus і IEEE Xplore. Після комплексного фахових джерел виявлені дані було піддано операційній систематизації, яка засувувалась для визначення основних аспектів, котрі не в повній мірі висвітлені в розглянутих працях. Обрані публікації пройшли детальний аналіз з урахуванням критеріїв включення та виключення, таких, як рік публікації та методологія дослідження. Критерії включення праць для аналізу охоплюють дослідження, що стосуються хірургічних процедур, безпеки медичного персоналу та пацієнтів під час пандемій, зокрема ті, що опубліковані з 2020 року і аналізують ефективність адаптованих протоколів, методів симуляцій та нових підходів до хірургії в умовах пандемій. Враховуються оригінальні дослідження, метааналізи та огляди, що розглядають глобальний контекст або порівнюють різні регіони. Критерії виключення включають роботи, що не стосуються безпосередньо хірургії в умовах пандемій, опубліковані до 2020 року, або які містять загальні рекомендації без конкретного аналізу або наукового обґрунтування, а також статті, що обмежуються лише одним регіоном.

В ході аналізу було здійснено синтез результатів виявлення ключових аспектів, котрі потребують додаткового розгляду та аналізу. На основі аналізу було проведено комплексний критичний огляд сучасної фахової літератури, в якому висвітлені виявлені недоліки даних праць.

Огляд і обговорення

Аналізуючи кількість пандемій за останні 200 років відмітимо, що точну кількість глобалізованих пандемій досить складно визначити, оскільки згідно з працею [4] визначення пандемії та доступність даних про минулі події можуть варіюватися. Згідно з дослідженнями [5] протягом цього періоду було щонайменше 5 пандемій, які відповідають сучасним критеріям розуміння «глобалізована пандемія», зокрема:

- Холера (1817-1860): почалася в Індії та поширилася у всьому світі, спричинивши мільйони смертей;
- Іспанський грип (1918-1920): одна з найсмертоносніших пандемій в історії, що забрала життя близько 50 мільйонів людей;
- Азіатський грип (1957-1958): спричинив мільйони смертей, переважно серед дітей та людей похилого віку;
- ВІЧ/СНІД (з 1981 року): дана пандемія все ще триває, і за оцінками, від неї загинуло понад 35 мільйонів людей;
- Пандемія COVID-19 (з 2019 року): пандемія, яка вже забрала життя мільйонів людей.

Варто зазначити, що й інші пандемії мали місце протягом останніх 200 років. Деякі експерти [6], вважають, що кількість глобалізованих пандемій з кожним століттям зростає, що пов'язано з факторами, такими як глобалізація, зміни клімату та урбанізація. Highton та співавтори [7] також підкреслюють цю тенденцію і акцентують увагу на тому, що пандемії стають все більш частими і впливають на всі аспекти суспільства, зокрема на медицину, внаслідок глобалізації. McDonald та співавтори [8] зазначають, що глобалізовані пандемії створюють значні перепони для медичних систем у світі, особливо в хірургії. Окреслимо ключові аспекти, на які потрібно звернути увагу під час таких криз.

По-перше, пандемії змусили переглянути організацію хірургічної допомоги. Зокрема в праці [9], підкреслюється необхідність впровадження нових адаптаційних стратегій та профілактичних заходів для забезпечення безпеки пацієнтів і медперсоналу. Інші

автори, що досліджували різні хірургічні спеціальності, також застосовували подібні підходи.

Питання невідкладних хірургічних втручань є досить актуальним. Наприклад, Babidge та співавтори [10] розглядають критерії пріоритетності операцій, що дозволяє ефективніше використовувати обмежені ресурси і зменшувати ризики для пацієнтів. Цей аспект також підкреслюється в дослідженнях планових операцій, де увага зосереджена на перспективах і очікуваннях пацієнтів [4].

Третім важливим аспектом є розробка та впровадження методів і технік, що знижують ризик інфікування під час операцій. У праці [11] представляють нові техніки драпування, а в [12] розглядає специфічні міркування для трансректальної хірургії. В табл. 1 наведено основні проблеми, які пов'язані з хірургією в умовах глобалізованих пандемій.

З табл.1. наочно видно, що проблеми, які пов'язані з хірургією в умовах глобалізованих пандемій носять комплексний характер. В табл. 2. наведено результати аналізу основних проблем, які пов'язані із застосуванням роботизованої хірургії в умовах пандемій.

Вирішення проблем, які наведені в табл. 2. вимагає комплексного підходу, включаючи розробку нових протоколів безпеки, інвестування у технології, що сприяють дистанційному управлінню, і адаптацію освітніх програм для медичного персоналу, а також проведення нових досліджень.

На рис.1. наведено ключові етапи адаптації хірургії в умовах пандемії. Натомість в праці [8] наводяться наступні стратегії, які довели свою ефективність для хірургічної справи під час пандемії:

- Мінімально інвазивні методи: лапароскопія та роботизовані операції знизили час перебування пацієнтів у лікарнях;
- Система триажу: пріоритетне розподілення пацієнтів за терміновістю операцій допомогло зменшити навантаження на лікарні;
- Інфекційний контроль;
- Навчання персоналу: тренінги для хірургів та медсестер підвищили ефективність роботи в умовах пандемії.

Таблиця 1. Основні проблеми які пов'язані з хірургією в умовах глобалізованих пандемій

Найменування проблем	Опис
Нестача захисного обладнання	Нестача або недостатнє забезпечення медичного персоналу засобами індивідуального захисту (маски, респіратори, костюми), що підвищує ризик інфікування як для медиків, так і для пацієнтів.
Зміни у хірургічних процедурах	У умовах пандемії змінюються протоколи хірургічних втручань, наприклад, обмеження певних операцій та введення нових процедур стерилізації й зберігання інструментів.
Затримки в хірургічному лікуванні	Нестача медичних ресурсів призводить до змін у пріоритетах і затримок з проведенням планових операцій, що може вплинути на стан пацієнтів і їх подальше лікування.
Психологічний стрес	Хірурги та медичний персонал можуть зазнавати стресу через високі вимоги до роботи, страх інфікування та занепокоєння за своє здоров'я та здоров'я близьких.
Етичні питання	Обмежені ресурси можуть змушувати приймати важкі етичні рішення, наприклад, щодо розподілу кисневих апаратів або лікарських засобів у кризових ситуаціях під час пандемії.

Таблиця 2. Результати аналізу основних проблем, які пов'язані із застосуванням роботизованої хірургії в умовах пандемій

Найменування проблем	Опис проблем
Забезпечення безпеки пацієнтів і медперсоналу	Пандемії збільшують ризик передачі інфекцій через необхідність присутності медиків у операційній, що вимагає додаткових заходів безпеки, як ЗІЗ і тестування, що може затримувати операції.
Обмеження ресурсів і пріоритизація медичних послуг	Медичні ресурси можуть бути перенаправлені на боротьбу з пандемією, що призводить до відкладення планових операцій. Потрібна стратегія пріоритизації втручань для мінімізації ризиків.
Логістичні та технічні виклики	Складне технічне обслуговування роботизованих систем під час обмежень на пересування може ускладнити підтримку обладнання і забезпечити його безперебійне функціонування.
Зміни у навчанні та підготовці медперсоналу	Обмеження фізичних зустрічей зменшують можливості для практичного навчання, змушуючи переходити на дистанційне навчання, що може бути менш ефективним.
Фінансові обмеження	Фінансові ресурси можуть бути перенаправлені на закупівлю необхідних засобів для боротьби з пандемією, що обмежує можливість оновлення або придбання нових роботизованих систем.
Забезпечення стерильності та інфекційного контролю	Роботизовані системи потребують ретельного дезінфікування, що ускладнюється через додаткові встерильності під час пандемії.

Для того, щоб адаптувати процедури під час пандемії, згідно з [6], доцільно застосовувати:

– *Дистанційні консультації*: використувати відео-консультації для попереднього обстеження пацієнтів та тестування на небезпечні вірусні інфекції перед операціями.

– *Мінімізація контактів*: застосовувати мінімально інвазивні методи хірургії та посилити заходи безпеки в операційних;

– *Оптимізація ресурсів*: впровадити сортування пацієнтів за пріоритетністю та чітке планування операцій для зменшення навантаження;



Рис. 1. Ключові етапи адаптації хірургії в умовах пандемії

– *Безпека в операційних:* використовувати сучасні методи стерилізації та обмежити доступ до операційних.

Далі в межах піднятого аналізу висвітимо результати аналізу дилем, які пов'язані із періодизацією медичних ресурсів під час пандемії:

– *Розподіл обмежених ресурсів:* Однією з основних дилем є необхідність розподілу обмежених медичних ресурсів, таких як апарати штучної вентиляції легень, медичне обладнання та медикаменти. У період пандемії хірурги та медичні заклади стикаються з необхідністю вирішити, які пацієнти мають першочерговий доступ до цих ресурсів, особливо коли кількість пацієнтів значно перевищує доступні можливості. Це ставить під сумнів справедливість та етичні принципи розподілу.

– *Пріоритетність операцій:* У умовах пандемії необхідно проводити триаж, тобто визначати, які операції є найнеобхіднішими. Часто виникає дилема між невідкладними операціями та запланованими втручаннями, що можуть бути відкладені. Існує ризик, що

деякі пацієнти не отримають своєчасну медичну допомогу, що може призвести до погіршення їхнього стану та навіть летальних наслідків.

– *Безпека медичного персоналу:* В умовах пандемії також постає питання щодо безпеки медичних працівників. Обмеження контактів та захист персоналу стають першочерговими завданнями, але це створює дилему, коли необхідно забезпечити постійну присутність медичних працівників в операційних при збереженні їхнього здоров'я. Дана дилема також впливає на доступність висококваліфікованих спеціалістів для складних операцій.

– *Рішення щодо відкладених процедур:* У випадках, коли операції можуть бути відкладені, важливим є аналіз, коли їх варто перенести або скасувати, а коли важливо провести втручання вчасно. Врахування довгострокових наслідків відкладу планових процедур, або затримки лікування є важливою дилемою, адже це може вплинути на здоров'я пацієнтів у майбутньому.

– *Інформаційне забезпечення та прозорість:* Дилема також виникає при необхідно-

сті своєчасного надання пацієнтам та громадськості чіткої та прозорої інформації про стан медичних ресурсів та зміну політики лікування. Некоректна, або неповна інформація може призвести до соціальної напруги та недовіри до медичних установ.

– *Етичні та моральні питання*: Під час пандемії медичні працівники стикаються з етичними дилемами, такими як вибір між врятуванням молодшого пацієнта з високими шансами на одужання і літнім пацієнтом, чий шанси на успішне лікування значно нижчі. Вище зазначене потребує врахування різних етичних норм і стандартів, що стосуються справедливості та гуманізму у медицині.

– *Психологічний тиск на медичний персонал*: Не менш важливим є психологічний аспект. В умовах обмежених ресурсів і підвищеного навантаження медичні працівники можуть переживати стрес, вигорання та інші емоційні проблеми, що впливають на якість наданої допомоги. Психологічна підтримка та оптимізація робочих умов медичних працівників також повинні бути частиною стратегії періодизації ресурсів.

В ході аналізу фахових досліджень за останні 5 років, які пов'язанні з хірургією під час глобалізованих пандемій, було виявлено декілька ключових аспектів, що охоплюють організацію хірургічної допомоги, безпеку пацієнтів і медичного персоналу, а також адаптацію медичних практик до нових умов. Нижче наведені основні аспекти, які висвітлюються в проаналізованих роботах.

У праці [7] обговорюються перепони та зміни в організації хірургічної допомоги пацієнтам з раком грудей під час пандемії, з акцентом на безпеку пацієнтів і персоналу, а також адаптацію хірургічних протоколів до нових умов. Однак в праці не вистачає детального аналізу довгострокових наслідків змін у організації хірургічної допомоги, таких як вплив на виживаність пацієнтів, якість життя після операцій і психологічні наслідки відстрочених або змінених втручань. Ця інформація важлива для повного розуміння ефективності адаптованих протоколів і для розробки стратегій на майбутнє.

У праці [13] розглядаються аспекти лапароскопічної хірургії під час пандемії, зокрема безпека проведення таких операцій. Автори оцінюють ризики аерозолізації вірусу під час лапароскопічних процедур і розробляють рекомендації для безпечного їх проведення. Проте автори не надають практичної інформації про реалізацію цих рекомендацій у реальних умовах, що ускладнює оцінку ефективності запропонованих підходів для медичних працівників, які потребують перевірених рішень.

У праці [14] розглядаються особливості проведення анестезії під час кардіохірургічних втручань в умовах пандемії, з акцентом на важливість запобігання інфекціям для пацієнтів і медичних працівників. Однак праця не охоплює всі аспекти анестезії, зокрема вибір анестетиків, методи моніторингу та міжопераційне керування болем. Деталізація дозування анестетиків і методів моніторингу для таких операцій в умовах пандемії не надається, що ускладнює застосування результатів у клінічній практиці.

У праці [5] надано загальні рекомендації для проведення хірургічних операцій під час пандемії. Автори узагальнено пояснюють, як забезпечити безпеку персоналу і пацієнтів, та знизити ризик поширення інфекцій в операційних. Однак рекомендації є занадто загальними і не враховують специфічні особливості різних типів операцій та клінічні сценарії. Відсутність уточнень щодо адаптації процедур до нових реалій пандемії та етичних аспектів проведення операцій є суттєвими недоліками.

У праці [6] автори аналізують стратегії для проведення кардіохірургічних операцій під час пандемії. Описано адаптацію хірургічних протоколів та заходів безпеки, проте зазначено, що ці підходи потребують постійного моніторингу і розробки динамічних адаптаційних механізмів, що не завжди можливо реалізувати на практиці.

У праці [15] досліджуються методи адаптації протоколів хірургії жовчних шляхів під час пандемії. Автори зосереджуються на короткострокових рішеннях і заходах, але недостатньо уваги приділяють довгостроковим

наслідкам таких адаптацій для пацієнтів та хірургічної практики, що є важливим для забезпечення стабільності та ефективності хірургічної допомоги в майбутньому.

У праці [2] розглядається вплив пандемії на практику пластичної хірургії, а також питання моделювання кризових ситуацій і планування використання роботизованих хірургічних систем. Однак в даній праці відсутня оцінка ефективності запропонованих змін та заходів безпеки, що ускладнює їх застосування в реальній хірургічній практиці.

У праці [8] досліджено ефективність симуляційних тренувань для підготовки медичного персоналу під час пандемії. Однак симуляції не завжди точно відтворюють реальні умови, що обмежує їх ефективність.

У роботі [3] аналізуються виклики хірургів під час невідкладних операцій у пандемії, але рекомендації мають обмеження через недостатнє географічне покриття і різні типи медичних установ.

У праці [16] розроблені протоколи безпеки для хірургії на хребті в умовах пандемії, але без зворотного зв'язку. Це призводить до таких проблем:

- Статичність протоколів.
- Невідповідність реальним умовам.
- Зниження ефективності заходів.
- Втрата довіри до протоколів.

Вище зазначені проблеми ускладнюють забезпечення безпеки, тому важлива система зворотного зв'язку для актуалізації протоколів.

Зміни, впроваджені під час пандемії, мають потенціал суттєво вплинути на майбутнє хірургії, зокрема через розвиток нових стандартів безпеки, використання дистанційних консультацій та вдосконалення процесів тριαжу. Застосування адаптованих протоколів та інноваційних технологій, таких як телемедицина і нові методи стерилізації, може стати постійною частиною хірургічної практики, знижуючи ризики інфікування і покращуючи доступ до медичних послуг, а також сприяючи розвитку більш гнучких та ефективних систем управління медичними ресурсами.

Таким чином в сучасних фахових працях із піднятого питання існує цілий ряд недолі-

ків в наслідок яких не в повній мірі розкриваються особливості хірургічної практики в умовах глобалізованих пандемій.

Висновки

Загалом, аналіз наукових робіт показує, що: глобалізовані пандемії стали потужними каталізаторами змін у хірургічній практиці; хірурги у всьому світі змушені швидко адаптуватися до нових реалій, впроваджуючи нові профілактичні заходи, змінюючи хірургічні процедури та керуючи ресурсами; вивчення досвіду, накопиченого під час цих пандемій, є надзвичайно важливим для підготовки до майбутніх глобальних криз і забезпечення стійкості системи охорони здоров'я. В сучасних фахових працях із піднятого питання існує цілий ряд недоліків в наслідок, яких не в повній мірі розкриваються особливості хірургічної практики в умовах глобалізованих пандемій.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі пацієнти, які були залучені до публікації дали згоду.

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0009-7542-3159](https://orcid.org/0009-0009-7542-3159) (B,C,D) Bilodid Vladyslav

[0009-0008-6943-6538](https://orcid.org/0009-0008-6943-6538) (A,E,F) Rebedailo Kateryna

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

ЖИТЕПАТЯ

1. Brown CS, Cameron AM. Surgery during a pandemic. Adv Surg [Internet]. 2021 Sep [cited 2025 Jan 27];55:123-30. doi:10.1016/j.yasu.2021.05.009
2. Mayer HF, Persichetti P. Plastic surgery during the COVID-19 pandemic times. Eur J Plast Surg [Internet]. 2020 May [cited 2025 Jan 27];43(3):361-2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00238-020-01685-1>
3. Parikh M, Fiadjoe J, Black S. Emergency surgery during the COVID-19 pandemic. Pediatr Anesthesia [Internet]. 2020 Jun [cited 2025 Jan 27];30(6):726-7. Available from: <https://doi.org/10.1111/pan.13888>
4. Bogacki P, Gach T, Szura M. Elective surgery during COVID-19 pandemic – patient's perspective. Pol J Surg [Internet]. 2021 Nov 10 [cited 2025 Jan 27];94(3):1-7. Available from: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0015.5034>
5. Kumar J, Raina R. Recommendations for surgery during the COVID-19 pandemic. Indian J Surg [Internet]. 2020 Jun [cited 2025 Jan 27];82(3):297-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12262-020-02467-6>
6. Laksono GA, Utama AM, Tahalele PL. Adult cardiac surgery during covid-19 pandemic. J Widya Med Jr [Internet]. 2020 Oct [cited 2025 Jan 27];2(4):276-87. Available from: <https://doi.org/10.33508/jwmj.v2i4.2740>
7. Highton LR, Dave RV, Barnes NL. Breast cancer surgery during the COVID-19 pandemic. Br J Surg [Internet]. 2020 Jul 20 [cited 2025 Jan 27]. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.11819>
8. McDonald A, Qiabi M, Lewis D, Leeper R, Fortin D, Inculet R, Malthaner R. Surgery crisis simulation during the COVID-19 pandemic. Can J Surg [Internet]. 2022 Mar 2 [cited 2025 Jan 27];65(2):E154—E158. Available from: <https://doi.org/10.1503/cjs.025420>
9. Aytekin Çelik İ, Cınar E, Karaoğlanoğlu N. Thoracic surgery during covid-19 pandemic; single center experience. Acta Medica [Internet]. 2020 Sep 29 [cited 2025 Jan 27];51(3):32-7. Available from: <https://doi.org/10.32552/0.actamedica.492>
10. Babidge WJ, Tivey DR, Kovoov JG, Weidenbach K, Collinson TG, Hewett PJ, et al. Surgery triage during the COVID -19 pandemic. ANZ J Surg [Internet]. 2020 Aug 17 [cited 2025 Jan 27];90(9):1558-65. Available from: <https://doi.org/10.1111/ans.16196>
11. Basavaraj S, Channappa S, Patil R. Draping technique for major ear surgery during pandemic!!! CSurgeries [Internet]. 2020 Aug [cited 2025 Jan 27]. Available from: <https://doi.org/10.17797/2020081002>
12. Hamid HK. Considerations for transanal surgery during COVID-19 pandemic. J Surg Oncol [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2025 Jan 27]. Available from: <https://doi.org/10.1002/jso.26085>
13. Folaranmi SE, Sekeran P. Is laparoscopic surgery safe during the COVID-19 Pandemic. Jr Med Res [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2025 Jan 27];31-2. Available from: <https://doi.org/10.32512/jmr.3.2.2020/31.32>
14. Jeyabalan S, Bangal K, Kulkarni A, Kavishree M, Kola S, Mahajan M, Okonna F, Nair HC, S KM, Kanchi M. Anesthesia for cardiac surgery during COVID-19 pandemic. J Card Crit Care TSS [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2025 Jan 27];04(01):12-9. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713538>
15. Martínez-Isla A, Martínez-Cecilia D. COVIDcystectomy or gallstones surgery during the pandemic. Cirugia Espanola (Engl Ed) [Internet]. 2022 Jun [cited 2025 Jan 27]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2021.11.020>
16. Toombs CS, Boody BS, Bronson WH, Girasole GJ, Russo GS. Safe spine surgery during the COVID-19 pandemic. Clin Spine Surg [Internet]. 2020 Oct 6 [cited 2025 Jan 27]; Publish Ahead of Print. Available from: <https://doi.org/10.1097/bsd.0000000000001084>

Surgery in the Conditions of Globalized Pandemics

Bilodid Vladyslav, Rebedailo Kateryna

Student, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Adress for correspondence:

Bilodid Vladyslav

E-mail: vladyslavbilodid2001@gmail.com

Abstract: *the article is devoted to the study of surgery in the conditions of globalized pandemics. The purpose of the article is a systematic review of professional works within the analysis of key aspects related to the discussion of the organization of surgical care, the safety of patients and medical personnel, as well as the adaptation of medical practices to the needs of surgery in the conditions*

of globalized pandemics. The task is to determine the key aspects that are not fully disclosed in modern professional works covering the issue of the development of surgery in the conditions of globalized pandemics. On the basis of a generalized solution to the task at a comprehensive level, modern works devoted to the coverage of issues related to the development of surgical practice in the conditions of globalized pandemics were analyzed. To determine the current state of research on the adaptation of surgical cases in the conditions of globalized pandemics, a comprehensive analysis of professional publications was conducted in various databases, in particular in Google Scholar, PubMed, Scopus and IEEE Xplore. After a complex of professional sources, the discovered data were subjected to operational systematization, which was aimed at determining the main aspects that are not fully covered in the reviewed papers. Conclusions: In general, the analysis of scientific works showed that: 1. Globalized pandemics have become powerful catalysts for changes in surgical practice; 2. Surgeons around the world are forced to adapt quickly to new realities, implementing new preventive measures, changing surgical procedures and managing resources; 3. Learning from the lessons learned during these pandemics is critical to preparing for future global crises and ensuring health system resilience. 4. In modern professional works on the raised issue, there are a number of shortcomings, as a result of which the peculiarities of surgical practice in the conditions of globalized pandemics are not fully revealed.

Keywords: [General Surgery](#); [Infection Control](#); [Pandemic](#); [Risk Management](#); [Surgical Procedures](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.26-018.28:616.381-003.219:546.264-31:616.36-008.5]-092.9

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.139-146](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.139-146)

Received: October 27, 2024

Accepted: January 23, 2025

Tendinous part of the diaphragm under the influence of carboxyperitoneum and simulated jaundice: an experimental study

Dovhyi Bohdan¹, Kritsak Myroslav²¹ Postgraduate student of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine² PhD, Associate Professor of the Department of Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Address for correspondence:

Myroslav Kritsak,

E-mail: kricakmy@gmail.com

Abstract: understanding the increase in intra-abdominal pressure during pneumoperitoneum due to carbon dioxide insufflation as part of laparoscopic surgery is important as systemic changes due to carbon dioxide have become important. Despite the benefits, laparoscopic surgical procedures and insufflation affect many systems and organs, such as the brain, lungs, and liver. The aim of the study was to investigate the histological structure of the tendon parts of the diaphragms of rats with obstructive jaundice under the influence of standard pneumoperitoneum pressure formed by carbon dioxide, which is used in laparoscopic surgery, for a variety of time periods. The experimental study was performed on 70 mature rats weighing (235.0 ± 20.0) grams. Obstructive jaundice was modelled by ligation of the common bile duct through a previously made laparotomy access. Pneumoperitoneum was created after puncture of the abdominal wall with a Veresch needle connected to an insufflator that injected carbon dioxide and maintained a given intra-abdominal pressure for a certain time. Obstructive jaundice led to thickening of the tendon due to edema. Collagen fibres acquired a tortuous direction. The cellular infiltration was distinct, with macrophages appearing in the structure. In 1 hour after pneumoperitoneum, there was an undulating direction of collagen fibres separated by intercellular substance, in which fibroblasts, lymphocytes and multiple macrophages were visualised. After 2 hours, there was a thickening of collagen fibres, homogeneity with multiple foci of decay and delimitation by the main substance containing fibroblasts and macrophages. After 3 hours, in addition to the disintegration, loss of unidirectional arrangement, in some cases, foci of chaotic accumulation of cell-fibre mass and haemorrhages were detected. In cellular infiltrates, plasmacytes appeared in small numbers among lymphocytes. The results obtained indicate that obstructive jaundice leads to structural changes in the tendon part of the diaphragm. Pneumoperitoneum with carbon dioxide exacerbates the changes in the morphological picture, which depend on the duration of the latter.

Keywords: Laparoscopy; Pressure; Pneumoperitoneum; Diaphragm; Obstructive Jaundice; Rats; Histology.

Introduction

Obstructive jaundice is a common clinical phenomenon caused by various benign or malignant diseases. The most common benign biliary

pathology worldwide is choledocholithiasis, defined as the presence of stones in the common bile duct [1]. Previous studies have shown that 4–15 % of patients with cholecystolithiasis

also have concomitant choledocholithiasis [2]. According to a recent systematic review, when cholecystolithiasis and choledocholithiasis are diagnosed at one time, laparoscopic cholecystectomy with simultaneous intraoperative cholangiography and revision of the common bile duct is recommended. In this strategy high technical success rate and short-term hospital stay is predicted [3].

Understanding the effect of intra-abdominal pressure increase during pneumoperitoneum (PP) due to carbon dioxide (CO₂) insufflation as part of laparoscopic surgery is underestimated yet relevant. This is because systemic changes due to CO₂ insufflation have been reported as significant [4]. Despite the benefits, laparoscopic surgical procedures and CO₂ PP affect many systems and organs, such as the brain, lungs, and liver [5]. Also, the kidneys are among the critical organs where such effects can be observed. Moreover, changes in the small intestine have also been noted [4]. Animal studies have shown that elevated intra-abdominal pressure established during PP, a necessary procedure for performing laparoscopic surgery, leads to ischemia-reperfusion injury of the intestine, which disrupts the intestinal barrier [6].

Our experimental study is conducted to determine the impact of CO₂ in PP on the structure of the diaphragm parts in the presence of obstructive jaundice (OJ). This is an important topic for research, since these pathological conditions occur at laparoscopic surgery for cholelithiasis with choledocholithiasis or other diseases accompanied by impaired bile outflow, and the CO₂ PP effect on organs and systems of the body has not yet been studied.

Aim

The aim of this study is to investigate the histological structure of the tendon parts of the diaphragm of rats with obstructive jaundice under the influence of standard pressure pneumoperitoneum formed by carbon dioxide, which is used in laparoscopic surgery, for various periods of time.

Materials and methods

Research on laboratory animals was performed in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council, and the Law of Ukraine No. 3447 – IV «On the Protection of Animals from Cruelty». The experimental study was carried out on mature reproductive age rats (5-6 months), with body weight (235.0±20.0) g. The animals were kept in an accredited vivarium of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Table 1). The experiments were conducted in the morning indoors at a temperature of (18-20) °C, relative humidity of (60-80) % and illumination of 200 lx. In the end of the modelling all rats were sacrificed by a single overdose of thiopental sodium solution injected intra-peritoneally (75 mg/kg of body weight).

Animals of all groups, except the intact group, underwent OJ simulation. Anesthesia was performed with ketamine hydrochloride (90 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg) intramuscularly. Before surgery, the anterior abdominal wall was shaved, and the surgical field was treated three times with a disinfectant solution and covered with sterile drapes. This was followed by a median laparotomy approach

Table 1. Distribution and characteristics of animals in groups

Animal group	Group characteristics
Intact group (n = 10)	Diaphragm harvesting in animals without simulating any pathology
Control group (n = 15)	Diaphragm sampling after laparocentesis using a Veress needle without creating PP
First experimental group (n = 15)	Diaphragm sampling after creating PP at 10 mmHg for 1 hour
Second experimental group (n = 15)	Diaphragm sampling after creating PP at 10 mmHg for 2 hours
Third experimental group (n = 15)	Diaphragm sampling after creating PP at 10 mmHg for 3 hours
Total – 70 animals	

of 3 cm in length. The stomach and duodenum were carefully removed through the laparotomy wound, the common bile duct and pancreatic duct were identified, after which only the bile duct was ligated. After 7 days, the animals had yellow ears, yellow urine, and a yellow tint of the sclera. When the abdominal cavity was opened, jaundice of the fatty tissue, icteric muscle tissue, and dilatation of the common bile duct were noted. According to the common literature data, 5 to 7 days is sufficient to study the effects of bilirubin intoxication in experimental animals and the occurrence of changes in the organs and systems of the body.

In the control group, the abdominal wall was punctured with a Veress needle and the animal was in this state for 2 hours in order to study whether anaesthesia and laparocentesis affect the morphology of the diaphragm. In the experimental groups, carboxyperitoneum was created, according to the author's certificate for the work No. 126409 [7], with a KARL STORZ electronic laparoflator 264300 20 at a level of 10 mmHg and a carbon dioxide supply rate of 0.1 l/min, for 1, 2 and 3 hours. According to the studies, this pressure level in rats corresponds to a pressure of 15 mmHg in an adult. During the experiment, the animal breathed independently and did not require external lung ventilation. After the experiment, the rat diaphragm was harvested in accordance with the author's certificate for the work No. 126059 [8].

The tendon part was isolated from the macro specimen, which was fixed in a 10 % neutral formalin solution. Afterwards, the material was dehydrated in ethyl alcohols of increasing concentration and embedded in paraffin. Paraffin sections 5–7 µm thick were made from each paraffin block on a microtome. After deparaffinization, they were stained with hematoxylin and eosin and Alcian blue.

Results

The tendon part of the diaphragm of intact group rats is represented by an aponeurotic sheet, which is formed by dense bundles of collagen fibres. In different sections of the micro specimen its thickness varies slightly. On the cranial side of the tendon, it is covered with diaphragmatic fascia, on the caudal side it is covered with

parietal peritoneum. Under the microscope, it has a loose consistency with inclusions of fatty tissue. Collagen fibres are homogeneously eosinophilic, the intensity of staining slightly differs, very rarely they are loosened without damaging their integrity. The cellular component is poorly represented, somewhere consisting of fibroblasts, fibrocytes and histiocytes (Fig. 1).

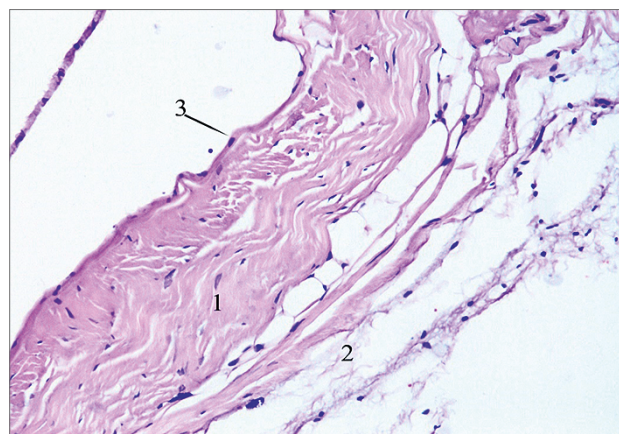


Figure 1. Histological structure of the tendon part of the diaphragm of the intact group rats: 1 – dense bundles of collagen fibres; 2 – loose tissue of the thoracic surface; 3 – parietal peritoneum. Staining with haematoxylin and eosin. × 200

In the micro specimens of the control group, the tendon part of the diaphragm has an identical tissue composition, as in the previous group, but differs in the ratio of structural components. Its thickness is mainly increased. This can be explained by tissue loosening due to oedema. Collagen fibres acquired a winding direction. In this group, uneven staining was sharply noted. Cellular infiltration was pronounced, both diffuse and with the formation of focal infiltrates with macrophages (Fig. 2).

The PP effect in the presence of OJ in the main experimental groups caused other morphostructural changes along with the changes observed in the control group with OJ. The equidirectional arrangement of collagen fibres of the tendons has changed to undular. The fibres were also strongly delimited by the intercellular substance, in which fibroblasts, lymphocytes and multiple macrophages were visualized (Fig. 3).

The microscopic picture after 2 hours of PP was characterized by sickening of the collagen fibres, becoming homogeneous, with multiple foci

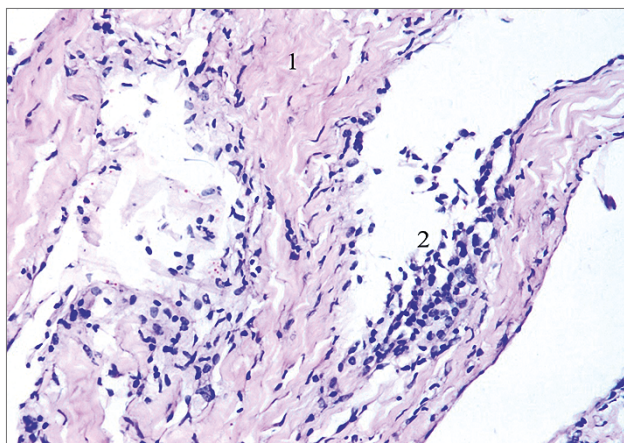


Figure 2. Histological structure of the tendon part of the diaphragm of the control group rat: 1 – tortuous and unevenly stained collagen fibres; 2 – cellular infiltrate. Staining with haematoxylin and eosin. $\times 200$.

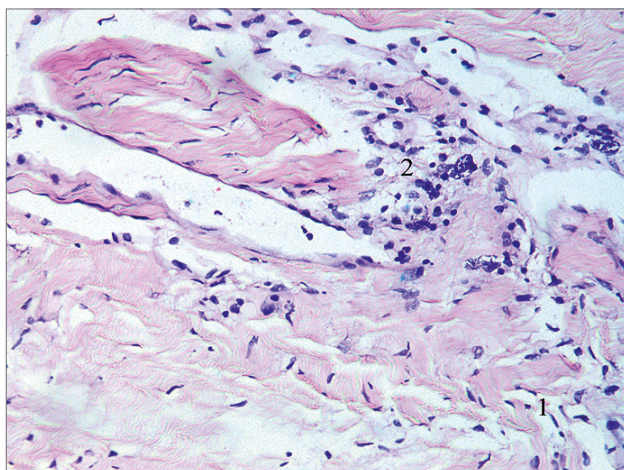


Figure 3. Histological structure of the tendon part of the diaphragm of the I experimental group rat: 1 – tortuous collagen fibres, disintegrated by oedema; 2 – polymorphocellular infiltrate. Staining with haematoxylin and eosin. $\times 200$.

of decay and delimited by the ground substance, which contained fibroblasts and macrophages. The destroyed fibres were replaced by cellular infiltrates, which were dominated by macrophages and lymphocytes (Fig. 4). Alcian blue staining did not reveal signs of mucoid degeneration.

3 hours after the created PP, the tendons underwent significant structural changes. In addition to their defibreization, loss of equidirectional arrangement, in some cases, foci of chaotic accumulation of cell-fibre mass and haemorrhages were detected (Fig. 5). In the cellular infiltrates, plasma cells appear in

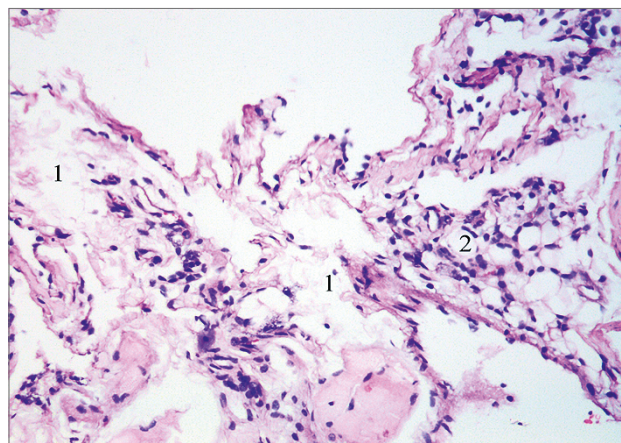


Figure 4. Histological structure of the tendon part of the diaphragm of the II experimental group rat: 1 – oedema; 2 – disorganization and destruction of collagen fibres with diffuse polymorphocellular infiltration. Staining with haematoxylin and eosin. $\times 200$.

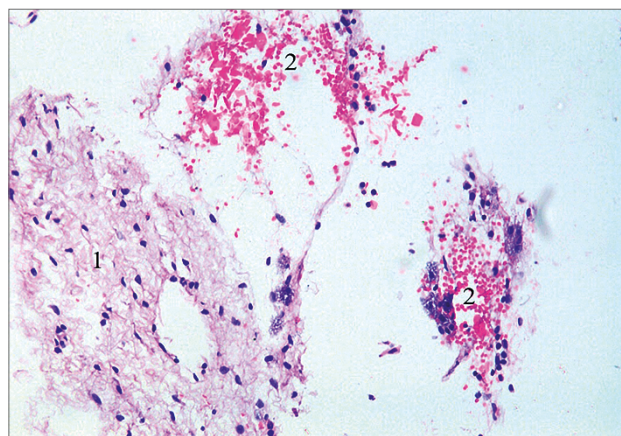


Figure 5. Histological structure of the tendon part of the diaphragm of the III experimental group rat: 1 – disorganization and destruction of collagen fibres; 2 – haemorrhages and surrounding cellular infiltrates. Staining with haematoxylin and eosin. $\times 200$.

small numbers among lymphocytes. Alcian blue staining has shown slight metachromasia (Fig. 6).

Discussion

When searching for scientific works that would study the morphology of the diaphragm under the influence of OJ and PP, we can state that we are the first in this direction of research. We have not found other similar data from other authors. Most of the works that study OJ concern changes in the liver and other organs of the abdominal cavity. When including the words

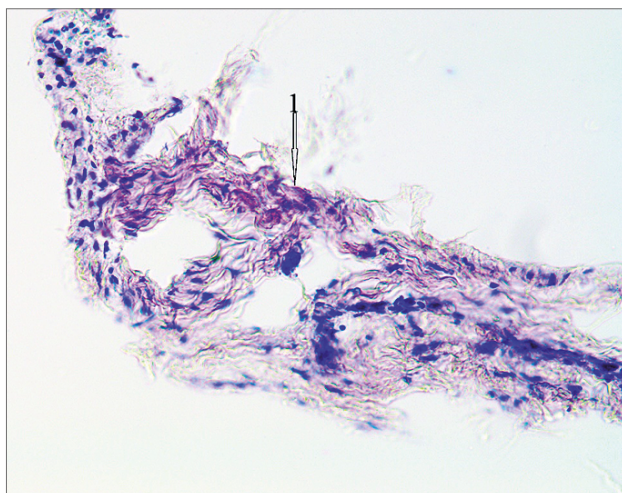


Figure 6. Rat tendon with jaundice after 3 hours of pneumoperitoneum. Metachromasia phenomenon in the ground substance. Staining with Alcian blue. $\times 100$.

«laparoscopy», «pneumoperitoneum», «intra-abdominal pressure» in the search field, most of the works again concentrate their scientific attention to the other organs of the abdominal cavity. The significance of this study is that laparoscopic methods of treating surgical pathologies of the abdominal cavity are constantly expanding. And the influence of PP on organs and systems of the body, especially with different intra-abdominal pressure formed by carbon dioxide, is beginning to be actively studied.

A further perspective of the study is to analyse the changes in different parts of the diaphragm at different intra-abdominal CO₂ pressures. Recent studies are conducted in the direction of reducing the standard pressure in laparoscopic surgery to lower limits than 12 mmHg, explaining this by the fact that lower pressure does not contribute to a decrease in the volume of instrument manipulations, and the postoperative period is more favorable, especially in patients with concomitant pathology [9].

In the one of our other studies, where the modelling of the OJ was not conducted, we found that the PP created by carbon dioxide leads to a change in the morphological structure of the tendon part of the diaphragm. It has caused a loss of compactness of collagen fibres, collagen fibrilization was observed, areas of lysis were occasionally determined, and cellular infiltration with a predominance of erythrocytes was

detected. The severity of these changes depends on the duration of created pneumoperitoneum. It was found, that two weeks after the simulated pathology, the diaphragm fully restores its structure.

Although rats are readily available and economically viable for any experimental study, the question arises whether the results are comparable to other species. There are several studies examining the effects of PP on the body of various animals, including humans, which indicate that a pressure of 8-10 mmHg in the abdominal cavity of a rat is similar to a pressure of 12-15 mmHg in the human body [10].

The number of laparoscopic surgical interventions on the biliary tract has increased significantly in recent years. These interventions range from conventional cholecystectomies for chronic calculous cholecystitis to operations on the biliary tract, such as those on the right and left hepatic ducts and the choledochus. The initial step in the process is to create the PP using CO₂. As the volume of operations increases, the duration of the PP also increases. This method is frequently utilised in elderly and senile patients with concomitant cardiovascular and pulmonary diseases, for whom additional 'aggression' in the form of PP becomes clinically significant. The created intra-abdominal pressure of the PP causes hypercapnia and acidosis, which are avoided by hyperventilation [11]. The diaphragm is displaced cranially, reducing the volume of the pleural cavity and the lungs' pliability, and creating high pressure in the airways. This leads to a decrease in the diaphragm's functional capacity. [12].

In our professional opinion, the practical significance of this work for clinical medicine is that, in addition to the effects of PP on the body mentioned above, intra-abdominal hypertension during laparoscopy affects the microstructure of the diaphragm. It should be noted that these changes occur when standard pressure is applied in the abdominal cavity. Research conducted over the last decade has been restricted to the utilisation of low-pressure PP at 7 mmHg, which equates to a pressure of 5 mmHg in rats. When the results were analysed, it was found that pain (a phrenic symptom) was 36.7% more common

in patients treated with standard pressure than in those treated with lower pressure. There were also fewer postoperative complications when lower pressure was used [13, 14, 15]. Our research is focused on studying the structure of the diaphragm at low pressure within the abdominal cavity and comparing the results with those at standard pressure. The outcomes of this research will be detailed in upcoming scientific papers.

The observed changes in the control group of animals can be attributed to the direct toxic effect of bilirubin, which leads to oedema, resulting in the loosening and tortuous fibres with cellular infiltration. The mechanism of the detected changes in the main groups is associated with intra-abdominal hypertension created by PP, which led to stretching of the fibrous structures of the tendon due to the displacement of the diaphragm in the cranial direction and the duration of pressure exposure. Increased pressure resulted in fibre breakdown in cases of oedema and cellular infiltration. Duration led to the appearance of larger areas of chaotic accumulation of cell-fibre mass with haemorrhage, also in cases of bilirubin intoxication.

Conclusions

The obtained results indicate that obstructive jaundice leads to structural rearrangement of the tendon part of the diaphragm in the form of edema, loosening and the presence of cellular infiltration. Pneumoperitoneum with carbon dioxide deepens the changes in the morphological picture due to

the created intra-abdominal pressure, tension and displacement of the diaphragm to the thoracic cavity. These changes in direction depend on the durations. Stretching of the fibrous structures of the tendon part of the diaphragm leads to rupture of the fibers and a change in their direction. After 2 and 3 hours, areas of destroyed fibers appeared, which contained macrophages and fibroblasts. The greatest changes are observed after 3 hours and are characterized by the appearance of areas with a chaotic location of cellular-fibrous mass in which single plasma cells and lymphocytes appeared.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Consent for Publication

The authors provide consent for the publication of the manuscript detailed above.

ORCID ID and authors contribution

[0009-0007-2917-5727](https://orcid.org/0009-0007-2917-5727) (B, C, D) Dovhy Bohdan

[0000-0003-1020-3584](https://orcid.org/0000-0003-1020-3584) (A, E, F) Kritsak Myroslav

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

REFERENCES

1. Sotirov D. Laparoscopic Approach in the Case of Biliary Obstruction: Choledocholithiasis [Internet]. Current Concepts and Controversies in Laparoscopic Surgery. IntechOpen; 2024. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.106042>.
2. Paik KH, Lee YS, Park WS, Shin YC, Paik WH. Clinical Impact of Preoperative Relief of Jaundice Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography on Determining Optimal Timing of Laparoscopic Cholecystectomy in Patients with Cholangitis. J Clin Med. 2021 Sep 22;10(19):4297. doi: 10.3390/jcm10194297.
3. Poh BR, Cashin PA, Croagh DG. Impact of Jaundice on Outcomes Following Emergency Laparoscopic Cholecystectomy in Patients with Choledocholithiasis. World J Surg. 2018 Oct;42(10):3158-3164. doi: 10.1007/s00268-018-4588-8.
4. Umamo GR, Delehay G, Noviello C, Papparella A. The "Dark Side" of Pneumoperitoneum and Laparoscopy. Minim Invasive Surg. 2021 May 19;2021:5564745. doi: 10.1155/2021/5564745.
5. Gulen M, Sare M, Kozan R, Yuksel S, Deger S, Senes M, Cayci A. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on renal function in obstructive jaundice: an experimental study in a rat model. Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante. 2023;43(3):138-147.

6. Ypsilantis P, Lambropoulou M, Anagnostopoulos K, Kiroplastis K, Tepelopoulos G, Bangeas P, Ypsilantou I, Pitiakoudis M. Gut-Barrier Disruption After Laparoscopic Versus Open Major Liver Resection in the Rat. *Surgery*. 2022 Apr;171(4):973-979. doi: 10.1016/j.surg.2021.11.002.
7. Kritsak M, Rosolovska S, Levchyk O. Method for modeling experimental carboxyperitoneum in rats. Ukraine Certificate of copyright registration for the work UA 126409/2024. [in Ukrainian].
8. Kritsak M, Slabyi O, Yasinovskiy O. Method of selecting experimental material from the diaphragm of white rats. Ukraine Certificate of copyright registration for the work UA 126059/2024. [in Ukrainian].
9. Raval AD, Deshpande S, Koufopoulou M, Rabar S, Neupane B, Iheanacho I, Bash LD, Horrow J, Fuchs-Buder T. The impact of intra-abdominal pressure on perioperative outcomes in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc*. 2020 Jul;34(7):2878-2890. doi: 10.1007/s00464-020-07527-2.
10. Avital S, Itah R, Szomstein S, Rosenthal R, Inbar R, Sckornik Y, Weinbroum A. Correlation of CO₂ pneumoperitoneal pressures between rodents and humans. *Surg Endosc*. 2009 Jan;23(1):50-4. doi: 10.1007/s00464-008-9862-7.
11. Matsuzaki S, Jardon K, Maleysson E, D'Arpiany F, Canis M, Bazin JE, Mage G. Carbon dioxide pneumoperitoneum, intraperitoneal pressure, and peritoneal tissue hypoxia: a mouse study with controlled respiratory support. *Surg Endosc*. 2010 Nov;24(11):2871-80. doi: 10.1007/s00464-010-1069-z.
12. Papavramidis TS, Kotidis E, Ioannidis K, Cheva A, Lazou T, Koliakos G, Karkavelas G, Papavramidis ST. The effects of chronically increased intra-abdominal pressure on the rabbit diaphragm. *Obes Surg*. 2012 Mar;22(3):487-92. doi: 10.1007/s11695-012-0587-2.
13. Ortenzi M, Montori G, Sartori A, Balla A, Botteri E, Piatto G, Gallo G, Vigna S, Guerrieri M, Williams S, Podda M, Agresta F. Low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc*. 2022 Oct;36(10):7092-7113. doi: 10.1007/s00464-022-09201-1.
14. Hua J, Gong J, Yao L, Zhou B, Song Z. Low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2014 Jul;208(1):143-50. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.09.027.
15. Xue S, Wang D, Tu HQ, Gu XP, Ma ZL, Liu Y, Zhang W. The effects of robot-assisted laparoscopic surgery with Trendelenburg position on short-term postoperative respiratory diaphragmatic function. *BMC Anesthesiol*. 2024 Mar 5;24(1):92. doi: 10.1186/s12871-024-02463-3.

Сухожильна частина діафрагми під впливом карбоксиперитонеуму та змодельованої жовтяниці: експериментальне дослідження

Довгий Богдан¹, Кріцак Мирослав²

¹ аспірант кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

² доцент кафедри хірургії, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

Address for correspondence:

Myroslav Kritsak

E-mail: kricakmy@gmail.com

Анотація: розуміння збільшення внутрішньочеревного тиску під час пневмоперитонеуму внаслідок інсуфляції вуглекислого газу, як частини лапароскопічної хірургії є важливим, оскільки системні зміни через вуглекислий газ стали важливими. Незважаючи на переваги, лапароскопічні хірургічні процедури та інсуфляція впливають на багато систем і органів, таких як мозок, легені та печінка. Метою роботи було дослідити гістологічну структуру сухожильних

частин діафрагм щурів із механічною жовтяницею під впливом стандартного тиску пневмоперитонеума утвореного вуглекислим газом, який використовується в лапароскопічній хірургії, на протязі різноманітного проміжку часу. Експериментальне дослідження виконано на 70 статевозрілих щурах масою ($235,0 \pm 20,0$) грам. Механічну жовтяницю моделювали методом перев'язки загальної жовчної протоки через попередньо зроблений лапаротомний доступ. Пневмоперитонеум створювали після проколу черевної стінки голкою Вереша з'єднаної із інсуфлятором, який нагнітав вуглекислий газ і підтримував заданий внутрішньочеревний тиск на протязі певного часу. Механічна жовтяниця призводила до потовщення сухожилка за рахунок набряку. Колагенові волокна набували звивистого напрямку. Клітинна інфільтрація була виразною, в структурі якої з'являлися макрофаги. Через 1 годину після пневмоперитонеуму спостерігали ундулярне направлення колагенових волокон розмежованих міжклітинною речовиною, в якій візуалізуються фібробласти, лімфоцити і множинні макрофаги. Через 2 години відмічалось потовщення колагенових волокон, гомогенність з множинними осередками розпаду і розмежованість основною речовиною, в якій містяться фібробласти і макрофаги. Через 3 години крім розволокнення, втрати рівнонаправленого розташування, в ряді випадків виявлялися осередки хаотичного скупчення клітинно-волоконної маси та крововиливи. В клітинних інфільтраціях серед лімфоцитів з'являються плазмоцити в невеликій кількості. Отримані результати свідчать, що механічна жовтяниця призводить до структурної перебудови сухожильної частини діафрагми. Пневмоперитонеум вуглекислим газом поглиблює зміни морфологічної картини, які залежать від тривалості останнього.

Ключові слова: лапароскопія, внутрішньочеревний тиск, пневмоперитонеум, діафрагма, механічна жовтяниця, щурі, гістологія.



Copyright: © 2024 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access
article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.074:612.122:616.379-008.64-084

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.147-153](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.147-153)

Received: October 23, 2024

Accepted: January 24, 2025

The Role of Aldosterone in the Development of Chronic Kidney Disease in Individuals with Type 2 Diabetes

Yerokhovych Viktoriia, Tahiieva Nazrin, Komisarenko Iuliia

Department of Endocrinology of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Yerokhovych Viktoriia

E-mail: korinna.viktoriaer@gmail.com

Abstract: modern statistics confirm that diabetes has become an epidemic of the 21st century. According to the forecasts of the International Diabetes Federation, by 2045, the number of people with diabetes is expected to reach 784 million. Approximately 90% of cases involve type 2 diabetes, which is a major contributor to the development of chronic kidney and cardiovascular diseases. The role of aldosterone in the progression of persistent kidney filtration rate disorders is particularly important due to the high prevalence of microvascular complications in individuals with type 2 diabetes, especially diabetic nephropathy. The activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, alongside inflammatory processes, fibrotic changes in the kidneys, endothelial dysfunction, and disturbances in carbohydrate metabolism, are key pathogenetic factors in the development and progression of cardio-renal-metabolic syndrome. This syndrome, officially recognized by the American Heart Association, encompasses chronic kidney disease, which significantly worsens the clinical condition and prognosis of individuals with type 2 diabetes. Understanding the relationship between aldosterone levels and irreversible changes in kidney filtration rate in patients with type 2 diabetes is essential for exploring the mechanisms of the renin-angiotensin-aldosterone system's impact on kidney function in diabetic nephropathy. This study analyzed a range of parameters, including age, anthropometric indicators, carbohydrate metabolism, physical data, aldosterone levels, vitamin D (25OH) levels, and the albumin-to-creatinine ratio in daily urine. Participants were grouped according to their glomerular filtration rate, with a rate of $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ indicating persistent pathological changes in the kidneys among individuals with type 2 diabetes. The results revealed a negative correlation between aldosterone levels and glomerular filtration rate in individuals with persistent kidney changes caused by diabetic nephropathy. These changes serve as risk factors for cardiovascular diseases. Elevated aldosterone levels, albuminuria, decreased glomerular filtration rate, and reduced vitamin D (25OH) levels were identified as early indicators of chronic kidney disease in individuals with type 2 diabetes.

Keywords: [Type 2 Diabetes](#); [Chronic Kidney Disease](#); [Aldosterone](#); [Cardiovascular Risks](#); [Renin-Angiotensin-Aldosterone System](#).

Introduction

According to modern statistics, diabetes mellitus (DM) has reached pandemic proportions. Data from the International Diabetes Federation indicate that by 2045, the number of individuals with type 2 diabetes (T2D) worldwide may reach

784 million [1]. It is known that this condition currently affects 1 in 10 adults globally [2]. Approximately 90% of cases involve T2D, which primarily affects older individuals. However, the number of affected individuals is rapidly increasing, with alarming trends among children

and young adults (under 40 years old) [3]. Among people with T2D, most have at least one complication, with cardiovascular complications being the leading cause of morbidity and mortality in this population [4].

Despite optimal control of blood pressure, dyslipidemia, and glucose levels, a high risk of developing cardiovascular diseases (CVD) and chronic kidney disease (CKD) remains. These conditions are strongly interconnected in people with diabetes [5]. The combination of hypertension and diabetes may synergistically contribute to the progression of kidney damage through mechanisms that remain incompletely understood [6]. The progression of CKD in individuals with T2D typically follows a sequence of stages, beginning with normal or increased estimated glomerular filtration rate (eGFR) and eventually leading to progressive renal function decline, CKD, and even end-stage renal disease [7].

The complex pathogenesis of diabetic kidney disease (DKD) involves multiple pathways, including inflammatory, fibrotic, metabolic, and hemodynamic factors [8]. One cause of renal hyperfiltration and increased intraglomerular pressure is the overactivation or hyperproduction of the mineralocorticoid hormone aldosterone, a component of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Angiotensin II, acting on type 1 receptors, contributes to the progression of DKD through mechanisms such as vasoconstriction, increased tubular Na⁺ reabsorption, enhanced oxidative stress, and induction of renal production of fibrogenic and inflammatory cytokines [9].

Long-term observations have demonstrated that inhibition of angiotensin II synthesis or blockade of angiotensin II type 1 receptors provides cardio-renal protection in patients with DKD [10]. Additionally, excessive aldosterone levels and associated activation of mineralocorticoid receptors (MRs) disrupt insulin secretion and insulin-mediated metabolic effects, thereby promoting diabetes and its associated cardiometabolic syndrome [11]. The activation of RAAS, involvement of inflammatory processes, fibrotic kidney changes, endothelial dysfunction, and carbohydrate metabolism disturbances are recognized as key pathogenetic factors in the development and progression of the cardio-

renal-metabolic (CRM) syndrome, which has been officially recognized by the American Heart Association [12]. CKD, as a core component of CRM, is considered a critical factor influencing the severity of a patient's condition. Therefore, further investigation into the relationship between aldosterone and CKD progression in individuals with T2D is warranted.

Aim

The study aimed to investigate the role of aldosterone in the development of CKD in individuals with T2D and to analyze the correlations between aldosterone levels and key indicators of renal filtration capacity depending on eGFR.

Materials and Methods

A prospective cohort study included 69 individuals with T2D, divided into two groups based on eGFR levels calculated using the CKD-EPI formula: Group I (eGFR < 60 ml/min/m², n = 32) and Group II (eGFR ≥ 60 ml/min/m², n = 37). The following parameters were analyzed: age, gender, BMI (body mass index), eGFR, glycated hemoglobin (HbA1c), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), aldosterone, albumin-to-creatinine ratio (ACR) in daily urine, and vitamin D (25OH).

The study was conducted at the Kyiv City Endocrinology Center in the General Endocrinology Department. All procedures adhered to the principles of the Declaration of Helsinki and were approved by the Bioethics Commission (protocol No. 163, dated 07.11.2022). The study methodology was fully explained to participants, and all patients provided written informed consent to participate. Inclusion criteria: age 18–80 years, T2D duration ≥ 5 years, and informed patient consent. Exclusion criteria: acute cardiovascular diseases, acute renal or hepatic failure, participation in another study, pregnancy, lactation, history of nephrectomy, malignancies, or eGFR below 25 ml/min/m².

Serum creatinine was measured using the colorimetric method, and eGFR was calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula. Aldosterone levels were assessed using the immunoassay method (Aldosterone Diametra, Italy), with a normal serum range of 14.6–

174 pg/mL. ACR in daily urine was calculated by determining albumin levels (immunoturbidimetric method) and creatinine content (colorimetric method). HbA1c levels were measured using high-performance liquid chromatography.

Statistical analysis: data were processed using the Medstat software. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of the distribution of continuous variables. Data were presented as mean $\pm$ standard deviation (mean $\pm$ SD) or median with interquartile ranges (median (Q1–Q3)), while categorical variables were expressed as percentages. The Wilcoxon test was used to compare group means according to normality distribution. Fisher's exact test was used to compare categorical variables. Correlation analysis was performed using Pearson's univariate correlation. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

The patients in the study were divided into 2 groups based on eGFR levels: Group I – eGFR < 60 ml/min/m² (n = 32) and Group II – eGFR ≥ 60 ml/min/m² (n = 37). The mean age of participants in Group I was 64.45 ± 8.77 years, compared to 60.79 ± 10.81 years in Group II ($p = 0.065$). The duration of diabetes was significantly longer in individuals with renal

insufficiency (Group I): 13 years versus 10 years ($p = 0.021$). Women predominated in Group I, while men were more prevalent in Group II. The BMI of all participants corresponded to obesity, with no statistically significant differences between the groups. Glycemic control, assessed by HbA1c, was worse in Group II, but the difference was not statistically significant. A summary of the baseline characteristics of patients in both groups is presented in Table 1.

The study revealed that aldosterone levels were significantly higher in Group I compared to Group II (84.06 vs. 48.543 pg/mL, $p = 0.049$). In Group I, aldosterone was negatively correlated with eGFR ($r = -0.369$, $p = 0.04$) (Figure 1). No correlation was found between aldosterone levels and ACR in daily urine. This suggests that aldosterone primarily affects renal functional activity rather than contributing to albuminuria development. Since eGFR < 60 ml/min/m² is associated with damage to more than half of the nephrons, irreversible changes in renal filtration capacity begin to develop.

The median ACR in Group I was significantly higher than in Group II: 412.3 (333.4; 473.3) vs. 0.9 (0.6; 2.69), $p < 0.001$. Systolic and diastolic blood pressure showed no statistically significant differences between the groups.

Table 1. Baseline characteristics of patients in Groups I and II

Parameters	Group I (eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²)	Group II (eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m ²)	P-value
Age (years), mean $\pm$ SD	64,45 $\pm$ 8,77	60,79 $\pm$ 10,81	0,065
Duration of diabetes (years), median (Q1; Q3)	13 (11; 20)	10 (6; 14)	0,021
Gender (F/M), %	F -51,61%, M – 48,39	F– 44,44 %, M – 55,56 %	
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD	30,96 $\pm$ 4,61	31,96 $\pm$ 6,36	0,462
eGFR (ml/min/1.73 m ²), mean $\pm$ SD	47 $\pm$ 14,85	83,03 $\pm$ 11,51	<0,001
HbA1c (%), mean $\pm$ SD	8,81 $\pm$ 2,06	9,29 $\pm$ 2,27	0,366
SBP (mmHg), mean $\pm$ SD	144,5 $\pm$ 25,99	139,4 $\pm$ 12,41	0,322
DBP (mmHg), mean $\pm$ SD	89,2 $\pm$ 9,63	84,44 $\pm$ 9,76	0,462
Aldosterone (pg/mL), median (Q1; Q3)	84,06 (37,89;133,49)	48,54 (21,24; 107,83)	0,049
Vitamin D (25OH) (ng/mL), median (Q1; Q3)	13,53 (9,11; 17,22)	16,51 (13,07; 20,05)	0,027
ACR (mg/g), median (Q1; Q3)	412,3 (333,4; 473,3)	0,9 (0,6; 2,69)	<0,001

Abbreviations:

eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (ml/min/1.73 m²)

BMI: Body Mass Index (kg/m²)

HbA1c: Glycated Hemoglobin (%)

SBP: Systolic Blood Pressure (mmHg)

DBP: Diastolic Blood Pressure (mmHg)

ACR: Albumin-to-Creatinine Ratio (mg/g) (in urine)

25OH: 25-Hydroxyvitamin D (ng/mL)

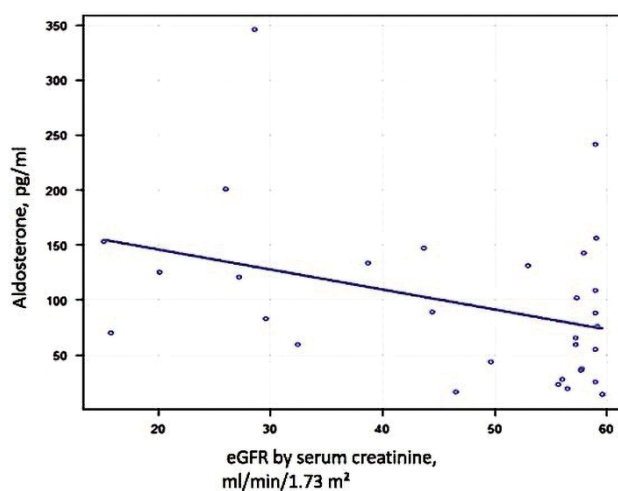


Figure 1. Correlation between aldosterone levels and eGFR based on serum creatinine in people with TD2 from Group I

All examined patients (Figure 2) demonstrated a deficiency in vitamin D(25OH), with significantly lower levels of vitamin D (25OH) in Group I compared to Group II (13.53 ng/mL vs. 16.51 ng/mL; $p = 0.027$). This finding underscores the critical role of vitamin D(25OH), in contributing to endothelial

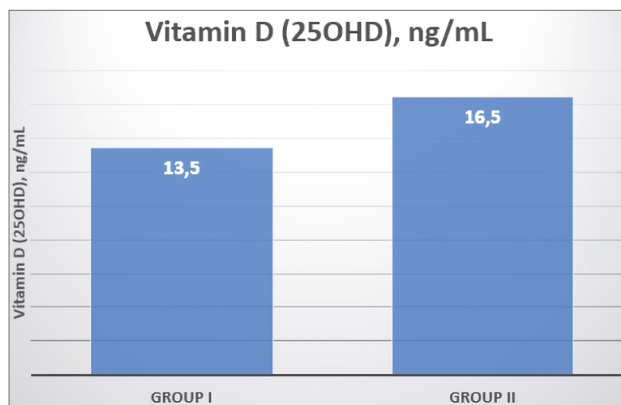


Figure 1. Level of vitamin D(25OH) in patients depending on the group by eGFR

dysfunction in CKD and TD2, as well as its association with an elevated risk of developing comorbid cardiovascular pathologies.

Discussion

The results of the study demonstrate the significant role of aldosterone in the progression of CKD in individuals with T2D. It has been established that elevated aldosterone levels are negatively correlated with eGFR, confirming its influence on the functional capacity of the kidneys. Patients with $eGFR < 60$ mL/min/1.73 m² exhibited significantly higher aldosterone levels compared to those with $eGFR \geq 60$ mL/min/1.73 m². This indicates that RAAS hyperactivity is one of the key mechanisms in the progression of nephropathy in T2D. Interestingly, aldosterone in T2D patients did not correlate with albuminuria levels, suggesting its predominant effect on the functional rather than structural activity of the kidneys. This aligns with the well-known fact that damage to more than half of the nephrons leads to irreversible changes in the filtration capacity of the kidneys.

Aldosterone, as a key hormone of RAAS, plays a central role in regulating electrolyte balance and blood pressure.

Its action is mediated through the activation of MRs in the distal nephron tubules, resulting in increased sodium reabsorption and potassium excretion. This maintains extracellular fluid volume and hemodynamic stability [13]. In people with T2D, MR hyperactivation is associated with the development of cardiorenal complications, particularly diabetic nephropathy and heart failure. Elevated aldosterone levels contribute to fibrosis and inflammation in the kidneys and heart, driven by the activation of pro-inflammatory pathways and increased oxidative stress [14]. Endothelial dysfunction, typical for T2D, is a consequence of aldosterone's effects on vascular endothelium. Aldosterone reduces the bioavailability of nitric oxide (NO), a key vasodilator, leading to increased vascular tone and blood pressure. Additionally, aldosterone stimulates the expression of adhesion molecules such as ICAM-1 and VCAM-1, promoting the development of atherosclerosis [15]. Aldosterone plays a direct role in kidney changes in T2D people and the CRM syndrome.

This syndrome affects major organs, such as the heart, kidneys, brain, and liver, and includes interrelated pathologies: cardiovascular diseases, kidney diseases, and T2D [12].

Another important finding was the presence of vitamin D (25OH) deficiency in all examined patients. In the group with $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, vitamin D (25OH) levels were significantly lower. D-deficiency is associated with endothelial dysfunction, a risk factor for CRM syndrome progression. This may explain why patients with low vitamin D (25OH) levels are more prone to cardiovascular complications. Vitamin D (25OH) deficiency may influence glucose homeostasis in CKD, which is frequently observed in individuals with impaired renal function. Due to diabetic nephropathy (DN), not only is the metabolism and production of the active metabolite (1,25(OH) $2D_3$) disrupted, but glomerular hyperfiltration and altered tubular reabsorption may lead to proteinuria and the loss of 25(OH) D along with vitamin D-binding protein [16]. Vitamin D status can directly affect glucose metabolism. Vitamin D (25OH) regulates insulin release by modulating intracellular calcium in β -cells, increases insulin receptor expression, and its deficiency is associated with secondary hyperparathyroidism, which can reduce insulin secretion [17]. The data suggest a link between vitamin D deficiency and glucose metabolism disorders in CKD populations [16].

The findings emphasize the need for early diagnosis and monitoring of aldosterone levels, $eGFR$, albuminuria, and vitamin D levels in T2D people. Using RAAS inhibitors or MRs antagonists may be a promising strategy to slow CKD progression in such patients. These findings could form the basis for further research and improved approaches to CKD treatment in T2D people.

Conclusions

A negative correlation between aldosterone and GFR has been found in individuals with persistent renal changes due to DN, which are risk factors for the development of CKD and the occurrence of cardiovascular pathology. The absence of a correlation between aldosterone levels and ACR in daily urine may indicate

diverse mechanisms in DN development: aldosterone influences sodium retention, fibrosis, and inflammatory processes in the kidneys, whereas ACR serves as a marker of glomerular permeability and endothelial damage. Increased aldosterone and albuminuria, as well as decreased $eGFR$ and vitamin D (25OH) levels, are early indicators of DN development, which can be used for early diagnosis and improved patient outcomes. This opens up opportunities for enhancing screening programs and developing new strategies to prevent disease progression and complications. The use of these markers in clinical practice will enable a more personalized approach to patient management, helping to improve prognosis and the effectiveness of therapeutic interventions.

Financing

This study did not receive funding.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Consent to publication

Consent was obtained from participants included in the study.

ORCID ID and Author contributions

[0000-0002-9800-9796](https://orcid.org/0000-0002-9800-9796) (A,B,C,D) Viktoriia Yerokhovych

[0009-0008-2240-6577](https://orcid.org/0009-0008-2240-6577) (A,B,D) Nazrin Tahiiieva

[0000-0001-9912-4879](https://orcid.org/0000-0001-9912-4879) (A,E,F) Iuliia Komisarenko

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

REFERENCES

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
2. Diabetes is "a pandemic of unprecedented magnitude" now affecting one in 10 adults worldwide. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;181:109133. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109133
3. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet.* 2022;400(10365):1803-1820. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01655-5
4. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151
5. Morales J, Handelsman Y. Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes and Kidney Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(2):161-170. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.052
6. Wang Z, do Carmo JM, da Silva AA, Fu Y, Hall JE. Mechanisms of Synergistic Interactions of Diabetes and Hypertension in Chronic Kidney Disease: Role of Mitochondrial Dysfunction and ER Stress. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(2):15. doi: 10.1007/s11906-020-1016-x
7. Conti S, Perico N, Novelli R, Carrara C, Benigni A, Remuzzi G. Early and late scanning electron microscopy findings in diabetic kidney disease. *Sci Rep.* 2018;8(1):4909. doi: 10.1038/s41598-018-23244-2
8. Watanabe K, Sato E, Mishima E, Miyazaki M, Tanaka T. What's New in the Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease: Recent Advances. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):570. doi: 10.3390/ijms24010570
9. Sawaf H, Thomas G, Taliencio JJ, Nakhoul G, Vachharajani TJ, Mehdi A. Therapeutic Advances in Diabetic Nephropathy. *J Clin Med.* 2022;11(2):378. doi: 10.3390/jcm11020378
10. Leoncini G, Viazzi F, De Cosmo S, Russo G, Fioretto P, Pontremoli R. Blood pressure reduction and RAAS inhibition in diabetic kidney disease: therapeutic potentials and limitations. *J Nephrol.* 2020;33(5):949-963. doi: 10.1007/s40620-020-00803-3
11. Jia G, Lockette W, Sowers JR. Mineralocorticoid receptors in the pathogenesis of insulin resistance and related disorders: from basic studies to clinical disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2021;320(3):R276-R286. doi: 10.1152/ajpregu.00280.2020
12. Marassi M, Fadini GP. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):195. doi: 10.1186/s12933-023-01937-x
13. Fenta ET, Eshetu HB, Kebede N, Bogale EK, Zewdie A, Kassie TD, Anagaw TF, Mazengia EM, Gelaw SS. Prevalence and predictors of chronic kidney disease among type 2 diabetic patients worldwide, systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2023;15(1):245. doi: 10.1186/s13098-023-01202-x
14. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1149239. doi: 10.3389/fendo.2023.1149239
15. Podkowińska A, Formanowicz D. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(8):752. doi: 10.3390/antiox9080752
16. Gao J, Song X, Ou H, Cheng X, Zhang L, Liu C, Dong Y, Wang X. The association between vitamin D and the progression of diabetic nephropathy: insights into potential mechanisms. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1388074. doi: 10.3389/fmed.2024.1388074
17. Ganimusa I, Chew E, Lu EM. Vitamin D Deficiency, Chronic Kidney Disease and Periodontitis. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(3):420. doi: 10.3390/medicina60030420

Роль альдостерону в розвитку хронічної хвороби нирок у осіб з цукровим діабетом 2 типу

Єрохович Вікторія, Тагієва Назрін, Комісаренко Юлія

Кафедра ендокринології Національного медичного університету

імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Yerokhovych Viktoriia

E-mail: korinna.viktoriaer@gmail.com

Анотація: Сучасна статистика підтверджує, що діабет став епідемією 21 століття. За прогнозами Міжнародної діабетичної федерації, до 2045 року очікується, що кількість хворих на діабет досягне 784 мільйонів. Приблизно 90% випадків пов'язані з діабетом 2 типу, який є основною причиною розвитку хронічних захворювань нирок і серцево-судинної системи. Роль альдостерону в прогресуванні стійких порушень швидкості фільтрації нирок є особливо важливою через високу поширеність мікросудинних ускладнень у осіб з ЦД 2 типу, особливо діабетичної нефропатії. Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи поряд із запальними процесами, фіброзними змінами в нирках, ендотеліальною дисфункцією, порушенням вуглеводного обміну є ключовими патогенетичними факторами розвитку та прогресування кардіо-ренально-метаболічного синдрому. Цей синдром, офіційно визнаний Американською кардіологічною асоціацією, охоплює хронічну хворобу нирок, яка значно погіршує клінічний стан і прогноз хворих на діабет 2 типу. Розуміння взаємозв'язку між рівнями альдостерону та незворотними змінами швидкості фільтрації в нирках у пацієнтів із діабетом 2 типу має важливе значення для вивчення механізмів впливу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на функцію нирок при діабетичній нефропатії. У цьому дослідженні аналізувався ряд параметрів, включаючи вік, антропометричні показники, вуглеводний обмін, фізичні дані, рівень альдостерону, рівень вітаміну D (25ОН), а також співвідношення альбуміну та креатиніну в добовій сечі. Учасників об'єднали в групи відповідно до їх швидкості клубочкової фільтрації зі швидкістю <60 мл/хв/1,73 м², що вказує на стійкі патологічні зміни в нирках у осіб з діабетом 2 типу. Результати виявили негативну кореляцію між рівнем альдостерону та швидкістю клубочкової фільтрації в осіб із стійкими змінами нирок, спричиненими діабетичною нефропатією. Ці зміни є факторами ризику серцево-судинних захворювань. Підвищений рівень альдостерону, альбумінурія, зниження швидкості клубочкової фільтрації та зниження рівня вітаміну D (25ОН) були ідентифіковані як ранні показники хронічної хвороби нирок у осіб з діабетом 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, хронічна хвороба нирок, альдостерон, серцево-судинні ризики, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.89-008.44-06:616.379-008.64]-036-053.2(477)»364»

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.154-160](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.154-160)

Received: October 22, 2024

Accepted: January 20, 2025

Duality of development and manifestations of PTSD in children with type 1 diabetes during the war in Ukraine

Ivasiuk Oleksandra, Burlaka Ievgeniia, Mityuryayeva-Kornijko Inga

Department of Pediatrics No. 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Oleksandra Ivasiuk,

E-mail: aleksandraivasiuk@gmail.com

Abstract: in 2019, there were 207,383 registered patients with diabetes in Ukraine, of whom 58,954 had type 1 diabetes. The significance of this issue is directly linked to the strong association between the diagnosis of type 1 diabetes and the development of post-traumatic stress disorder (PTSD), the prevalence of which is rapidly increasing due to the full-scale war in Ukraine. According to recent domestic studies, approximately 25% of Ukraine's population experiences PTSD, and nearly half (57%) are at risk of developing it. The purpose of our study was to examine literature regarding PTSD progression and its impact on children with type 1 diabetes. According to the findings, there are two types of connection between diabetes and PTSD. The first type is based on the physiological response to traumatic stressors, where prolonged exposure of trauma and stress can lead to chronic diseases. The second type of connection indicates that PTSD may develop as a result of an established diagnosis of type 1 diabetes and can by itself directly contribute to PTSD development and progression in patients and their family members. More than 14% of children with type 1 diabetes have associated psychological disorders, such as anxiety, eating disorders, emotional instability, comorbid depression, attention and activity disorders. The practical work of pediatricians and endocrinologists requires a comprehensive, multidisciplinary team approach in treatment of these patients, involving psychologists and psychotherapists.

Keywords: [Post-Traumatic Stress Disorder \(PTSD\)](#); [Type 1 Diabetes](#); [Children](#); [Adolescents](#); [Parents](#); dynamics.

Introduction

Type 1 Diabetes Mellitus is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia caused by dysfunction or complete insufficiency of insulin secretion and disruptions in carbohydrate, lipid, and protein metabolism [1]. Type 1 diabetes is one of the most common chronic diseases in infancy and the most frequent endocrinopathy in childhood. The global prevalence of type 1 diabetes is 5.9 per 10,000 individuals, with

an incidence rate estimated at 15 per 100,000 individuals per year [2].

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a group of persistent psychological and physiological symptoms that may develop after experiencing a traumatic event. Risk factors for PTSD include wars and armed conflicts, physical or sexual violence, being diagnosed with a chronic or life-threatening illness, terrorist attacks, and the death of loved ones. Symptoms

of PTSD typically do not appear immediately but develop after some time – usually within three to six months.

Post-traumatic stress disorder is defined by four characteristic symptoms, including: persistent experience with intrusive memories, avoidance of thoughts about the past, negative mood and hyperarousal, causing clinically significant distress and/or functional impairment [3].

Research on pediatric medical trauma has primarily focused on life-threatening conditions (e.g., cancer, severe burns) rather than chronic illnesses such as diabetes. However, this topic demands closer attention, especially given the urgent current need arising from the rapid increase in cases of both PTSD and type 1 diabetes among children in Ukraine.

Aim

The aim of this study was to analyze the existing literature and outline the key aspects of the development and progression of PTSD in children with type 1 diabetes.

Materials and methods

A review was conducted of scientific publications indexed in international scientometric databases.

Review and discussion

According to the Association of research and development pharmaceutical producers (APRaD) and the Kyiv School of Economics (KSE) (2020), as of 2019, 207,383 patients with diabetes mellitus were registered in Ukraine (58,954 - type 1 diabetes mellitus) [1].

Stress is defined as a biological reaction triggered by any internal or external trigger. The ability to withstand stress responses is considered an evolutionary advantage, essential for survival, and represents an adaptive reaction. The so-called «fight or flight» reaction is a catabolic, anti-reproductive, anti-growth and immunosuppressive complex of mechanisms, is temporary and ensures survival [3].

Chronic stress can lead to detrimental consequences, affecting a significant role in the development of and acting as a provoking or aggravating factor. In addition, changes in the nature of the child's behavioral reactions, which are observed in stress disorders, for example, a sedentary lifestyle and eating habits (increasing

portion size, abuse of «fast» carbohydrates), can result in weight gain and metabolic disorders.

The stress response system involves a complex neuroendocrine structure, including the central and peripheral nervous systems. Glucocorticoids (GCs) and catecholamines, which are the final mediators of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the sympathetic nervous system, respectively, serve as primary hormonal effectors of the stress system. During chronic stimulation, stress hormones can negatively affect glucose homeostasis. In acute stress, glucose concentration and insulin secretion increase, facilitating glucose utilization and maintaining normoglycemia. When the stressor is chronic, the process becomes allostatic («stability through change»). The term «glucose allostasis» was first introduced in 2003, referring to situations where, under chronic stress (e.g., insulin resistance), glucose levels fail to return to baseline, continually signaling the β -cells about the need for insulin [4].

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic autoimmune disorder characterized by the destruction of pancreatic β -cells, leading to hyperglycemia and a lifelong insulin-dependent state. Various factors, such as infections, diet, vitamin D deficiency, and gut microbiota, are considered environmental stressors that may trigger T1D in genetically predisposed individuals. Psychological stress has also been proposed as a possible trigger for T1D. The mechanism of stress-related onset of T1D involves elevated serum concentrations of glucocorticoids and catecholamines, which increase insulin demand and initiate insulin resistance. This theory is known as the « β -cell stress hypothesis». Additionally, autoimmune disorders, including T1D, are associated with increased production of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 β [3-4]. A summarized schematic of the pathophysiological mechanisms of glucose metabolism disorders under stress conditions is provided in Figure 1.

Number of studies based predominantly on data obtained from patients who underwent standardized screening questionnaires during clinic visits showed main trends in PTSD among children and adolescents with T1D. The experience of psychological trauma, including PTSD, has been less studied among children and

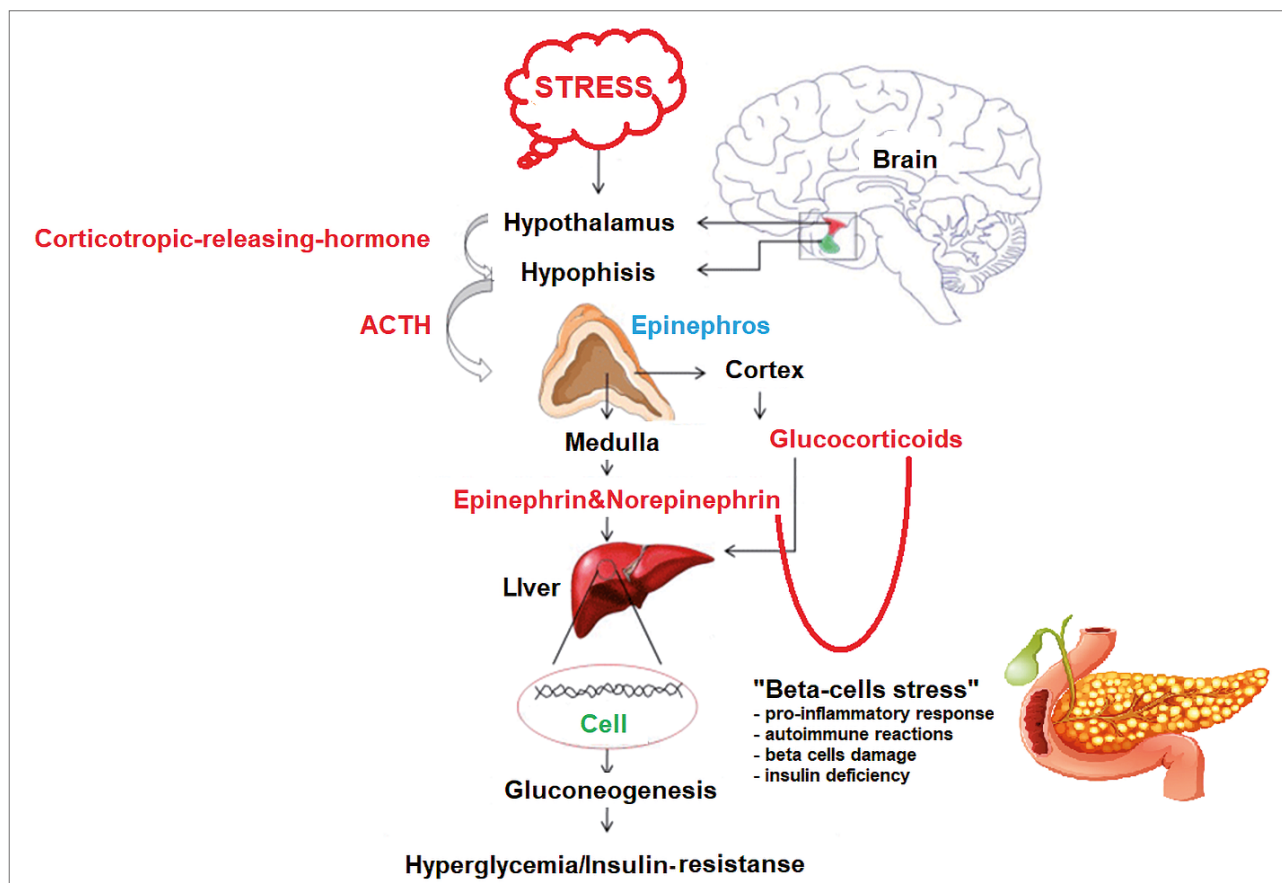


Figure 1. A summarized schematic representation of the pathophysiology of glucose metabolism disturbances under stress conditions

adolescents with type 1 diabetes. It is known that 61.8% of adolescents have experienced or are experiencing a potentially traumatic experience, with 8–10% developing post-traumatic stress disorder (PTSD). The statistical prevalence of PTSD in the general population in peacetime is relatively small and is 6–8% [5]. However, as a result of the full-scale war in Ukraine, the problem of PTSD is rapidly progressing. According to recent domestic studies, the prevalence of PTSD in Ukraine is about 25%, with almost half of the population (57%) at risk of its development. Type 1 diabetes is the most common form of diabetes in young people and one of the most common chronic diseases in children, adolescents and young people [6].

The relevance of this issue is also related to the direct close connection between a T1D and the development of PTSD. More than 14% of people with T1D experience co-occurring psychological disorders such as anxiety, eating disorders, emotional instability, comorbid depression, and

attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). This suggests that many children and adolescents with T1D exhibit symptoms directly related to the onset of PTSD (Figure 2) [5].

Two types of relationships between diabetes and PTSD are worth considering. The first type

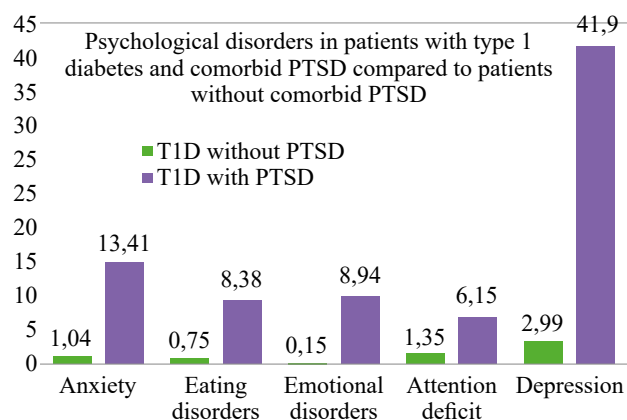


Figure 2. Spectrum of psychological disorders in children with type 1 diabetes(T1D) and comorbid PTSD compared to patients without comorbid PTSD [5].

of relationship is due to the fact that the response to traumatic stressors has a physiological basis, which can subsequently lead to the occurrence of chronic diseases in a person. Long-term exposure to traumatic, stressful events (for example, child abuse) can serve as a trigger and lead to an increase in chronic diseases in society.

On the other hand, PTSD can develop as a result of an already established diagnosis of type 1 diabetes. Given that type 1 diabetes is a chronic disease, it can be a direct cause of the development of PTSD, both for patients and for their family members.

Studies of pediatric patients and/or their parents consistently show a direct sequence between the appearance of PTSD symptoms in patients with recently diagnosed chronic diseases [7]. This relationship is due to a number of life changes in the life of the child and the family as a whole. As children and adolescents are forced to adhere to a regimen and make major lifestyle changes: insulin injections, physical activity, and a healthy diet, in order to avoid episodes of extremely high or low glycosylated hemoglobin (HbA1c), both of which can be life-threatening [8].

Type 1 diabetes (T1D) and PTSD may have a reciprocal effect. The association of PTSD with a medical diagnosis of T1D may be perceived as a traumatic event and thus negatively affect medication intake and treatment regimen. Treatment of type 1 diabetes may indicate a reversal of the recall, which in turn may increase the avoidance behaviors characteristic of PTSD [5]. In patients with T1D, the trauma may be related to the diagnosis itself, such as hospitalization or glycemic values. Among those newly diagnosed with T1D, PTSD or acute stress symptoms related to the diagnosis have been reported. However, a significantly higher proportion of children, up to 30%, may have subclinical PTSD symptoms related to medical stressors during their illness.

Children with PTSD may have metabolic and neuroendocrine dysfunction that is not seen in individuals without PTSD. Several studies have shown that children with type 1 diabetes may have poor glycemic control associated with diabetes self-management, which includes blood

glucose monitoring, insulin administration, and diet adherence [2-4]. A large registry of 13,316 children and adolescents with type 1 diabetes showed that only one-third of participants achieved glycemic targets, with even lower rates of glycemic target achievement among adolescents (43% vs. 21% for patients aged 6–12 and 13–19 years). Moreover, poor glycemic control in pediatric patients with T1D and PTSD increases the risk of acute metabolic complications such as diabetic ketoacidosis, hypoglycemic coma and hospital stay duration (Figure 3) [5].

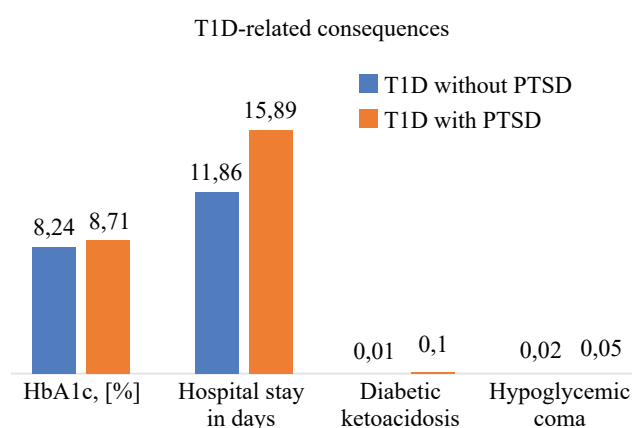


Figure 3. Diabetes-related consequences in patients with type 1 diabetes and comorbid PTSD compared to patients without comorbid PTSD [5]

Additionally, adolescents and young adults with type 1 diabetes and PTSD have been found to have higher BMIs and longer hospital stays compared to children and adolescents without PTSD [5].

It is also worth noting that the development of an acute or chronic illness of any etiology in children often triggers anxiety episodes and symptoms of post-traumatic stress in parents [8-9]. Studies of children and adolescents have shown that a diagnosis of diabetes in a child is associated with an increased prevalence of PTSD in parents. Ongoing treatment of type 1 diabetes can be extremely challenging for parents, as it requires family support for both physical and psychological care of the child. The literature suggests that parental responses to stress, anxiety, and depression are common after their children are diagnosed with diabetes, especially regarding thoughts of potential acute complications [8,10].

Parental stress and PTSD may also negatively impact child health. Managing parental stress symptoms may lead to improved behavioral and metabolic outcomes in children. Children of parents with PTSD had lower adherence to treatment than children of parents without PTSD [9].

Parents play an important role not only in the psychological impact on the child, but also in the management of treatment and monitoring aimed at maintaining balanced glycemic levels. The American Diabetes Association (ADA) suggests adopting a family-centered approach so that parental stress can be overcome by increasing parental self-efficacy, which represents the confidence associated with a sense of competence in performing a specific task for the child [10-11]. Parental stress has been defined as the perception by parents of an imbalance between the highly increased requests of parenting and available sources. Obviously, parents have to adapt their own life in order to manage their children's chronic disease. Therefore, they may experience different psychological symptoms, i.e. anxiety, stress and/or depression related to paediatric T1D. As a result the latter will influence the glycemic control of their children's diabetes. Studies on self-efficacy have suggested that it is an important construct for disease management within the health care setting in hospitals. Parental self-efficacy allows them to control the stressors and challenges related to T1D.

Different approaches may increase parental self-efficacy. i.e. family-focused interviews, consulting parents by psychologists during hospital stay and after the hospital discharge, telemedicine. Thus, parental self-efficacy has a positive impact on both parents and their children by allowing them to overcome stressors and problems associated with the diagnosis, thus contributing to better monitoring and treatment of children with type 1 diabetes [10-14]. The clinical and pathogenetic axis of development and formation of PTSD in children with type 1 diabetes is presented in Fig. 4.

Therefore, the literature analysis suggests that PTSD and Type 1 Diabetes (T1D) in children have a reciprocal, dual impact. This is related to the psychotraumatic effect of the T1D diagnosis itself, as well as the interdependent consequences it has on the course and compensation of T1D. Additionally, the impact extends to the involvement of family members in the psychotraumatic triangle, affecting not only the child but also family members.

Conclusions

Symptoms of PTSD are common in children with Type 1 Diabetes (T1D). PTSD triggered by T1D can negatively affect glycemic control and result in more frequent diabetic ketoacidosis episodes. It may also impair the patient's ability to engage in healthy self-care behaviors.

Two types of connection between diabetes and PTSD established, – the first type is based on the physiological response to traumatic stressors, the

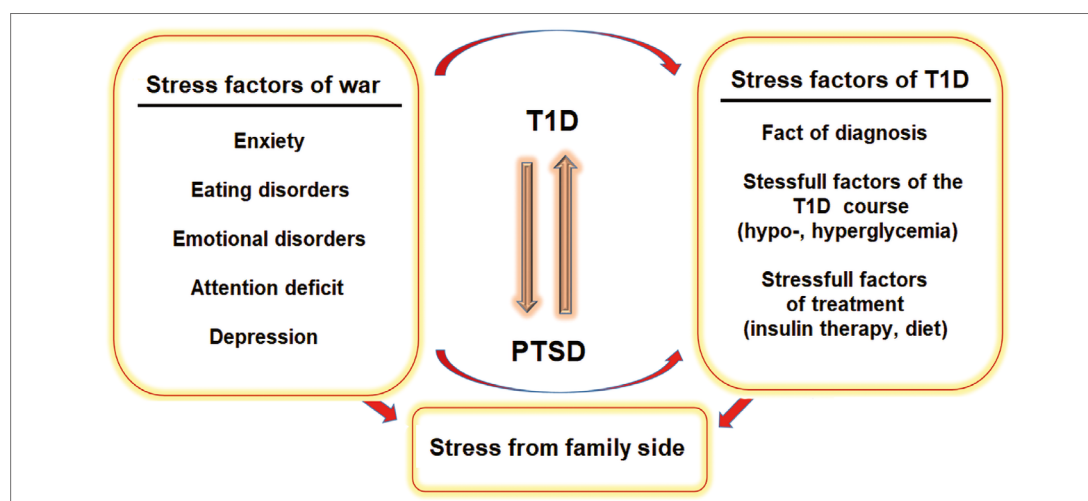


Figure. 4. Clinical-pathogenetic axis of development and formation of PTSD in children with type I diabetes

second type of connection dealing with the fact that PTSD may develop and progress as a result of an established diagnosis of type 1 diabetes.

The practical activities of pediatricians and endocrinologists should take into account the potential risks and duality of PTSD development in children with type 1 diabetes, including multidisciplinary tactics for managing such patients and involving psychologists and psychotherapists.

Funding

This study received no external funding.

Conflict of interest

There are no conflicts of interest in the presented work.

Consent to publication

All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

ORCID ID and authors input

[0009-0008-7650-7656](https://orcid.org/0009-0008-7650-7656) (A, B, D, E) Ivasiuk Oleksandra

[0000-0001-6043-7325](https://orcid.org/0000-0001-6043-7325) (A, B, D, E, F) Burlaka Ievgeniia

[0000-0002-6757-3415](https://orcid.org/0000-0002-6757-3415) (D, E, F) Mityuryayeva-Kornijko Inga

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ministry of health of Ukraine. Diabetes in children evidence-based clinical guidelines.[Internet].2023. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/2023_kn_cd_dit.pdf
2. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghofazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020 Mar 30;10(2):98-115. doi: 10.34172/hpp.2020.18. Erratum in: *Health Promot Perspect*. 2024 Jul 29;14(2):202-205. doi: 10.34172/hpp.43143. PMID: 32296622; PMCID: PMC7146037.
3. Hosoda-Urban T, O'Donnell EH. Diabetes-Related Posttraumatic Stress Symptoms in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2024 May-Jun;65(3):248-253. doi: 10.1016/j.jaclp.2024.01.003. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38302058.
4. U.S. Centers for disease control and prevention.National Diabetes Statistics Report. CDC [Internet]. 2023.Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html>
5. Lunkenheimer F, Eckert AJ, Hilgard D, Köth D, Kulzer B, Lück U, Lüdecke B, Müller A, Baumeister H, Holl RW. Posttraumatic stress disorder and diabetes-related outcomes in patients with type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2023 Jan 27;13(1):1556. doi: 10.1038/s41598-023-28373-x. PMID: 36707607; PMCID: PMC9883226.
6. Medical newspaper. Health of Ukraine of the 21st century [Internet]. No. 17 (553), 2023. Available from: https://health-ua.com/newspaper/med_gaz_zu/74411-medichna-gazeta-zdorovya-ukrani-21-storchchya--17-553-2023-r
7. Şişmanlar ŞG, Demirbaş-Çakır E, Karakaya I, Çizmecioglu F, Yavuz CI, Hatun Ş, Ağaoğlu B. Posttraumatic stress symptoms in children diagnosed with type 1 diabetes. *Ital J Pediatr*. 2012 Apr 26;38:13. doi: 10.1186/1824-7288-38-13. PMID: 22537813; PMCID: PMC3480902.
8. Bassi G, Mancinelli E, Di Riso D, Salcuni S. Parental Stress, Anxiety and Depression Symptoms Associated with Self-Efficacy in Paediatric Type 1 Diabetes: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 28;18(1):152. doi: 10.3390/ijerph18010152. PMID: 33379307; PMCID: PMC7795592.
9. Rechenberg K, Grey M, Sadler L. Stress and Posttraumatic Stress in Mothers of Children With Type 1 Diabetes. *J Fam Nurs*. 2017 May;23(2):201-225. doi: 10.1177/1074840716687543. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28795899; PMCID: PMC5611825.
10. Carducci C, Rapini N, Deodati A, Pampanini V, Cianfarani S, Schiaffini R. Post-traumatic stress disorder (PTSD) in parents of children with type 1 diabetes during Covid-19 pandemic. *Ital J Pediatr*. 2021 Aug 26;47(1):176. doi: 10.1186/s13052-021-01126-0. PMID: 34446073; PMCID: PMC8390018.
11. American Diabetes Association. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S7-S12. doi: 10.2337/dc19-S001. PMID: 30559227.
12. Khadilkar A, Oza C. Glycaemic Control in Youth and Young Adults: Challenges and Solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Jan 10;15:121-129. doi: 10.2147/DMSO.S304347. PMID: 35046683; PMCID: PMC8759988.
13. Raj R, Nguyen M, Pozzo AM, Marsac ML, Vselvoshakaya O, Meadows AL. Effects of Trauma and Anxiety on Adherence in Pediatric Type 1 Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2022 Spring;35(2):171-178. doi: 10.2337/ds21-0024. Epub 2021 Nov 29. PMID: 35668893; PMCID: PMC9160542.

14. Schiaffini R, Carducci C, Cianfarani S, Mauti M, Nicolais G. Post-traumatic stress disorder in children affected by type 1 diabetes and their parents. SN Compr. Clin. Med. 1, 2019, 349–353.

Дуальність розвитку та проявів ПТСР у дітей з цукровим діабетом I типу під час війни в Україні

Івасюк Олександра, Бурлака Євгенія, Мітюряєва-Корнійко Інга

Кафедра педіатрії № 4, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Oleksandra Ivasiuk,

E-mail: aleksandraivasiuk@gmail.com

Анотація: Станом на 2019 рік в Україні зареєстровано 207383 пацієнти з цукровим діабетом з яких 58954 – цукровий діабет I-го типу. Важливість проблеми пов'язана з безпосередньо тісним зв'язком між діагнозом цукровий діабет I типу та виникненням посттравматичного стресового розладу (ПТСР), поширеність якого стрімко зростає в результаті повномасштабної війни в Україні. Відповідно до сучасних вітчизняних досліджень, розповсюдженість ПТСР в Україні становить близько 25% , причому майже половина населення (57%) перебуває в зоні ризику його розвитку. Метою нашого дослідження було вивчити дані літератури стосовно особливостей перебігу ПТСР та його вплив на дітей з цукровим діабетом I типу. Відповідно до результатів, варто розглядати два типи взаємозв'язку між цукровим діабетом і ПТСР. Перший тип зв'язку обумовлений тим, що реакція на травматичні стресори, має фізіологічну основу і в подальшому, внаслідок тривалого впливу травматичних, стресових подій, може призвести до виникнення хронічних захворювань. Другий тип взаємозв'язку полягає в тому, що ПТСР може розвинутися в результаті вже встановленого діагнозу цукровий діабет I типу, що є безпосередньою причиною виникнення та прогресування ПТСР, як для пацієнтів так для членів їхніх сімей. Понад 14% дітей з цукровим діабетом I типу мають супутні психологічні розлади, такі як тривога, розлади харчової поведінки, емоційна нестабільність, коморбідна депресія, розлад уваги та активності. Практична робота педіатрів та ендокринологів вимагає комплексного командного мультидисциплінарного підходу в терапії таких пацієнтів та залученням психологів та психотерапевтів.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), цукровий діабет I типу, діти, підлітки, динаміка, батьки.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY /
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ**

UDC: 615.074:547.789]:004.9**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.161-168](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.161-168)**

Received: November 05, 2024

Accepted: January 21, 2025

**In silico оцінка фармакологічного потенціалу серії
5- ариліденпохідних 3- (бензо[d]тіазол-2-іламіно)-
2- тіоксотіазолідин-4-ону****Чудінович Катерина, Мосула Вікторія, Мосула Людмила**Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України, Тернопіль, Україна**Address for correspondence:**

Mosula Liudmila

E-mail: mosula@tdmu.edu.ua

+380977201252

Анотація: для розробки нових лігандів, здатних цілеспрямовано діяти на біологічну мішень, науковцям необхідні знання про потенційні мішені. В останні десятиріччя пришвидшенню цього процесу сприяв стрімкий розвиток хемоінформатики, що привело до появи відповідного програмного забезпечення. In silico інструменти, спираючись на хімічну структуру молекули, з високою точністю можуть спрогнозувати ймовірну афінність ліганду до конкретної біомішені. Широкий спектр біологічної активності роданіну та бензотіазолу відомі давно. Виходячи із фармакологічного потенціалу цих гетероциклів, ми вирішили дослідити вплив ариліденового фрагменту при введенні його у 5 положення базового гетероциклу на вияв біологічної активності бензотіазолзаміщених роданінів. Використовуючи один із вільно доступних веб-серверів, ми здійснили цілеспрямований пошук терапевтичних мішеней для 5- арилідензаміщених похідних роданіну з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні базового гетероциклу. За допомогою вільно доступної програми SuperPred 3.0 ми дослідили потенційну фармакологічну активність серії 5- ариліденпохідних 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону. Згідно результатів прогнозування, усі молекули є перспективними. Похідні ряду за хімічною структурою подібні до лікарських засобів з різних АТС класів і характеризуються високою ймовірністю взаємодії з багатьма біологічними мішенями. Виходячи із результатів SAR-аналізу, можна стверджувати про різний вплив арильних замісників на вияв інгібуючої активності сполук до терапевтичних мішеней. Досліджувані молекули показали ймовірну протипухлинну активність. Спільними прогнозованими мішенями для наших сполук з найвищими показниками зв'язування і високою точністю моделей є Aldose reductase, Cathepsin D та Transcription intermediary factor 1-alpha. Найвищі ймовірні показники інгібування даних біомішеней властиві сполукам 3 (97,49% при взаємодії з Transcription intermediary factor 1-alpha), 5 (98,42% при взаємодії з Aldose reductase) і 9 (98,39% при взаємодії з Cathepsin D). Точність моделей прогнозування при цьому є достатньо високою і становить 95,56%, 92,38% і 98,95%, відповідно. Як свідчать одержані результати, переважаючою біологічною дією похідних ряду є протипухлинна. Структура молекули сполуки 7 найбільш подібна до діючих протипухлинних засобів, а найвищий рівень зв'язування

до зазначених мішеней (>90%) прогнозується для сполук 8, 10 і 2 при точності моделей 92,38-98,95%. При спробі встановлення деяких закономірностей «структура – дія», визначено, що важлива роль у виявленні фармакологічних ефектів належить 5-ариліденовому фрагменту базового роданінового scaffold, що забезпечує афінність до потенційних мішеней. Вплив 5-ариліденопохідних на відповідні білкові молекули вищий, ніж це прогнозується для базової сполуки, проте одержані дані потребують подальшого експериментального підтвердження.

Ключові слова: Aldehyde Reductase, бензотіазоли, Cathepsin D, ймовірність, протипухлинні засоби, роданін, SuperPred 3.0.

Вступ

Вибір стратегії використання різних *in silico* підходів з метою моделювання біологічної активності речовин визначається наявністю інформації про структуру лігандів і мішеней. Для кожної структури біологічно активної сполуки можна здійснити пошук терапевтичної мішені. *In silico* підходи використовуються з метою покращення ліганд–рецепторної взаємодії та передбачення ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) параметрів молекули. Певні програмні засоби (Swiss Target Prediction, Molecular Operating Environment, AutoDock тощо) дозволяють дослідити афінитет введеної сполуки до можливих біологічних мішеней, тобто виявити інгібітор того чи іншого ензиму, який у біологічному експерименті буде найкраще блокувати молекулярну мішень. Це дає змогу науковцям знаходити сполуки-хіти (hit identification), тобто молекули, які потенційно можуть утворювати стійкі комплекси з білком-мішенню. Такі сполуки є основою для розробки ефективних інгібіторів конкретної мішені. Оптимізовані структури сполук-хітів можна синтезувати, після чого провести оцінку їх біологічної активності та токсичності в умовах *in vitro*, *in vivo*. Якщо сполуки успішно подолають весь цей шлях випробувань, то далі проводять доклінічні й клінічні випробування [1]. Гетероцикли, що містять атоми N і S, лежать в основі великої кількості інноваційних лікарських засобів (ЛЗ). Похідні тіазолу широко розповсюджені у природі (вітаміни (B1 (тіамін)), блеомицинові антибіотики, що володіють протипухлинною дією). Значний фармакологічний потенціал таких гетероциклів пов'язаний з їх високою спорідненістю до бі-

омішеней та структурною подібністю різних метаболітів [2]. У контексті пошуку потенційних «лікоподібних» молекул, значний інтерес серед гетероциклічних систем викликають похідні 2-тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну), які лежать в основі великої кількості біологічно активних речовин (БАР). Серед похідних роданіну ідентифіковано сполуки-лідери (lead compounds) з протипухлинною [3], протидіабетичною [4], антимікробною та антивірусною [5], активностями, які проходять різні стадії клінічного і доклінічного дослідження. Не менш цікавим у фармакологічному плані є ядро бензотіазолу. Його похідні володіють протипухлинною [6], протигрибковою [7], протитуберкульозною [8] та іншими видами біологічної активності. Протипухлинна активність є спільною важливою властивістю обох класів гетероциклів. Розробка нових ЛЗ з високою активністю на певні лінії ракових клітин та водночас низькою токсичністю є надзвичайно актуальним завданням сьогодення, адже онкологічні захворювання, викликані раком трахеї, бронхів і легенів, є однією із десяти основних причин смертності в світі, згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [9]. Незважаючи на деякий прогрес у терапії онкологічних захворювань, існуючі протипухлинні засоби є недостатньо безпечними через чималу кількість побічних ефектів, до них часто виникає резистентність [10]. З огляду на гостру потребу в нових ефективних ліках з високою активністю та низькою токсичністю цим питанням займаються вчені з різних країн. Одним із підходів при створенні ЛЗ є поєднання в одній молекулі двох «привілейованих» каркасів з вираженою протипухлинною дією. Як свідчать дослідження львівських науковців [11], поєд-

нання двох активних гетероциклів приводить до знаходження дієвих лігандів для більш, ніж одного типу рецепторів або ферментних мішеней. Введення замісників у 5 положення роданінового циклу, що містить бензотіазольний фрагмент у 3 положенні, потенційно може призвести до посилення активності. Екзоциклічний подвійний зв'язок у структурі гетероциклів сприяє їх зв'язуванню з нуклеофільними залишками білкових молекул і забезпечує афінність до біомішеней.

З цих причин бензотіазолзаміщені 5-ариліденроданіни стали предметом численних досліджень вчених, зокрема і наших. За допомогою *in silico* прогнозування ми вирішили відкрити нові можливості для раніше синтезованих сполук і детально їх вивчити.

Мета

Дослідити спектр біологічної активності серії 5-ариліденпохідних 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону, спрогнозувати афінність до біомішеней та встановити можливу їх приналежність до АТС класів (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) за допомогою онлайн-сервісу SuperPred 3.0.

Матеріали та методи

Для структурної модифікації ми обрали 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-он, виходячи з того, що він є метиленактивним гетероциклом. Це дозволяє шляхом його взаємодії з різнозаміщеними бензальдегідами одержати серію 5-ариліденпохідних. Загальну структуру сполук, які ми обрали для *in silico* досліджень, представлено на рисунку 1.

Для детального дослідження можливих видів біологічної активності серії обраних похідних та комплексної оцінки їх ймовірної афінності до терапевтичних мішеней ми використали веб-інструмент SuperPred 3.0 [12]. Це дозволило нам здійснити прогнозування щодо області медичних застосувань ряду похідних, знайти нові ймовірні мішені для раніше синтезованих сполук [13]. На цій платформі є можливість здійснити прогнозування АТС кодів для введеної молекули відповідно до класифікації ВООЗ [14]. Принцип прогнозування базується на структурній схожості

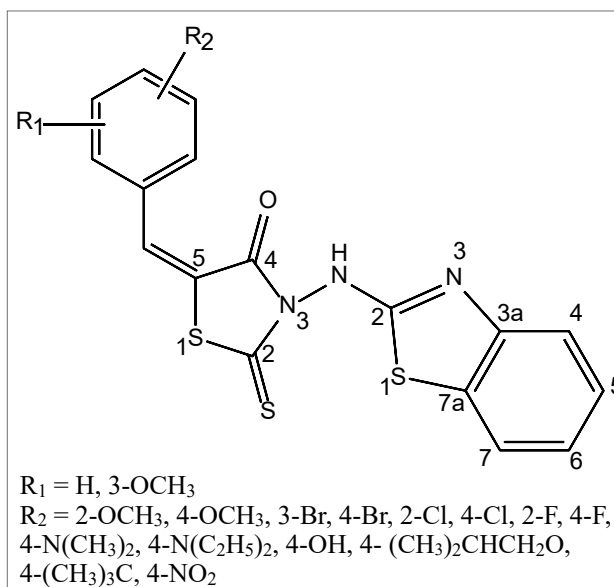


Рис. 1. Різнозаміщені 5-ариліденпохідні 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону

нових молекул з готовими лікарськими засобами (ГЛЗ). Сполука вважається мультихітером (potential multi-hitter), якщо прогнозується висока вірогідність її приналежності (>1%) до певних АТС класів у сукупності з дуже високою ймовірністю зв'язування з біологічною мішенню (>80%). Веб-сервер з високою точністю здійснює прогноз щодо вірогідного зв'язування лігандів з мішенями (Probability у %), а також видає інформацію про загальну точність моделі прогнозування (Model accuracy у %). За результатами *in silico* прогнозування можна відібрати найбільш перспективні сполуки для подальшого дослідження їх біологічної активності в умовах *in vitro*, *in vivo*.

Результати та обговорення

Ми дослідити структурну схожість 5-ариліденпохідних 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону з відомими ЛЗ та їх можливість зв'язуватися з білками, рецепторами, ензимами клітин і т. д. Програма SuperPred 3.0 знайшла структурну схожість досліджуваних сполук із різними препаратами, призначеними для лікування серцево-судинних (C01BC, C01CA, C01EB, C02AC, C02CA, C01BG, C02DB, C09CA, C10AA), протигрибкових для місцевого застосування (D01AC, D01AE), антиінфекцій-

них (протитуберкульозні (J04AK), проти-вірусні при вірусному гепатиті C (J05AP), противірусні нуклеозиди та нуклеотиди, за винятком інгібіторів зворотної транскриптази (J05AB), антибактерійні сульфаніламідні довготривалої дії (J01ED)), протипухлинних (інгібітори протеїнкінази (L01XE), аналоги азотистого іприту (L01AA), аналоги піримідину, протипухлинні антиметаболіти (L01BC), селективні імунодепресанти (L04AA)) захворювань, а також захворювань нервової системи (протиепілептичні, похідні карбоксаміду (N03AF), антихолінергічні, третинні аміни (N04AA), антипсихотики, похідні бутирофенону (N05AD), анальгетики та антипіретики, похідні саліцилової кислоти (N02BA), анксиолітики, похідні бензодіазепіну (N05BA), снодійні та заспокійливі, похідні бензодіазепіну (N05CD), інші снодійні та заспокійливі (N05CM), антихолінестеразні проти деменції (N06DA), проти запаморочення (N07CA)), крові та кровотворних органів (B01AC, B01AF). Деякі сполуки (1-3, 10-14) з високою ймовірністю найбільш подібні до ЛЗ, призначених для лікування респіраторної системи, яким присвоєно АТС коди: R05CA (відхаркувальні засоби), R05DB (засоби, що пригнічують кашель), R03DC (антагоністи лейкотрієнових рецепторів при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів), R07AB (стимулятори дихання).

Нас найбільш зацікавила структурна схожість наших сполук із ГЛЗ, які застосовуються при лікуванні онкологічних захворювань, адже для кожної сполуки досліджуваного ряду прогнозується можлива приналежність до одного чи кількох АТС кодів, що включають ліки із протипухлинною активністю. Найвища ймовірність структурної схожості з протипухлинними препаратами, яким присвоєно АТС код L01XE, прогнозується для сполуки 7 і становить 21,18%, інші сполуки характеризуються помірною подібністю. Слід зазначити, що введення ариліденового фрагменту в 5 положення базового гетероциклу загалом позитивно вплинуло на збільшення структурної подібності сполук з існуючими ліками. Значення має струк-

тура самого замісника та його положення у бензиліденовому фрагменті. Зменшення структурної схожості деяких похідних ряду з ГЛЗ, на нашу думку, спровоковане введенням у бензиліденовий фрагмент радикалів: 4-OCH₃ (сполука 2), 4-Br (сполука 4), 4-Cl (сполука 6), 3-OCH₃ і 4- OH (сполука 11). Відсоток подібності цих сполук менший (1,19- 2,20%), ніж у базового гетероцикла (2,59%). Критичний вплив на вияв протипухлинної дії має радикал F, причому важливе значення належить його положенню у бензиліденовому фрагменті, що відображається у відсотках схожості з ліками під кодом L01XE: 21,18% (сполука 7 з R=2-F) і 8,85% (сполука 8 з R=4-F). Для сполуки 15, що містить R=4-NO₂, прогнозується 6,56% подібності. Суттєва подібність притаманна сполукам 9 і 10, що містять радикали 4-N(CH₃)₂ і 4-N(C₂H₅)₂ у бензиліденовому фрагменті, відповідно. Слід зазначити, що видовження карбонового ланцюга в заміснику негативно впливає на прогнозоване значення подібності, адже воно зменшилося майже удвічі з 8,26% (сполука 9) до 4,21% (сполука 10). Значенням схожості в межах 5% характеризуються похідні з радикалами: 3-OCH₃ і 4-OCH₃ (сполука 12), 3-OCH₃ і 4- (CH₃)₂CHCH₂O (сполука 13). Деяким похідним (сполуки 7, 8, 10, 14) прогнозується приналежність одразу до кількох АТС кодів (L01XE, L01BC, L01AA, L04AA).

Як видно із результатів віртуального прогнозування, усі досліджувані сполуки ймовірно володіють широким спектром біологічної активності, передбачається висока вірогідність їх взаємодії з терапевтичними мішенями при значній точності прогнозування (близько 100%). За переліком прогнозованих мішеней 5-ариліденові похідні близькі до базового гетероциклу, а сполука 11 є потенційним мультіхітером (potential multi-hitter). Найвищий рівень зв'язування сполук ряду виявлений до трьох мішеней, які представлені на рисунку 2.

Як видно з рисунку 2, спільними прогнозованими мішенями для похідних ряду з вірогідністю зв'язування та точністю моделі прогнозування понад 80% є Aldose reductase,

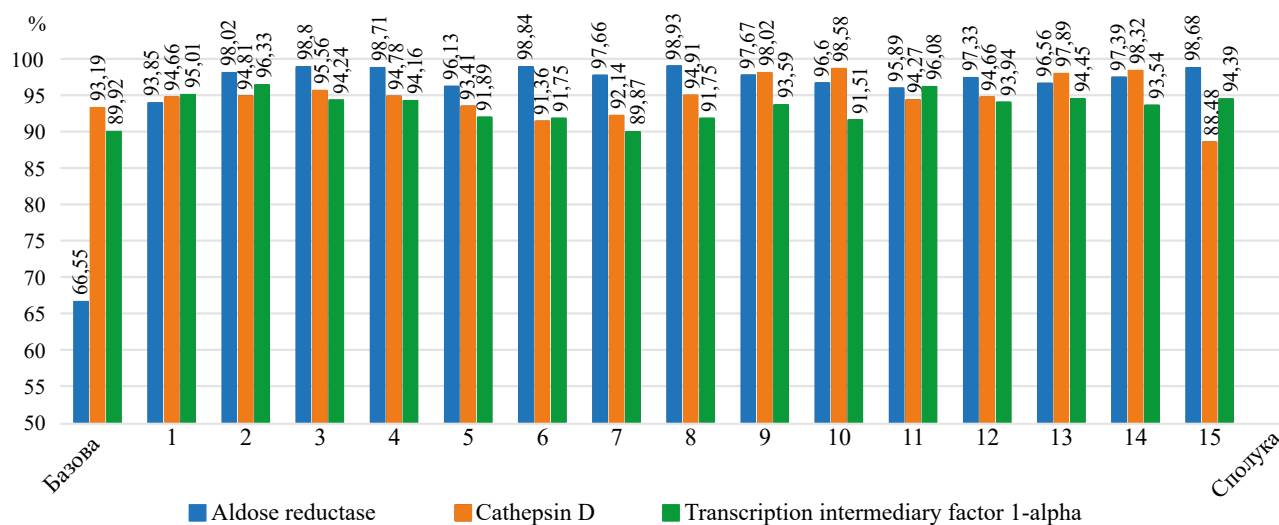


Рис. 2. Найвища ймовірність зв'язування базового гетероциклу та сполук 1–15 із протипухлинними мішенями (у %)

Cathepsin D та Transcription intermediary factor 1-alpha. Такі ж біомішені прогножуються і для базової сполуки, проте ймовірність її зв'язування з даними мішенями значно менша та становить відповідно 66,55%, 93,19%, 89,92% при точності моделей прогнозування >90%. Найвища величина вірогідності впливу на Aldose reductase притаманна сполуці 8 (98,93% з точністю моделі прогнозування 92,38%), а найнижча – сполуці 1 (93,85% з точністю моделі 92,38%). Ймовірність взаємодії сполук ряду з Cathepsin D коливається в межах від 98,58% (сполука 10) до 88,48% (сполука 15), а з Transcription intermediary factor 1-alpha – від 96,33% (сполука 2) до 89,87% (сполука 7). Таким чином, найвищі показники інгібування зазначених трьох мішеней властиві сполукам 8, 10, 2. Точність моделей прогнозування при цьому досить висока і коливається в межах 92,38–98,95%. Слід зазначити, що згідно прогнозування, усі сполуки ряду з високою вірогідністю 94,55%–99,37% можуть зв'язуватися ще з однією мішенню Dual specifcety protein kinase CLK1, але точність моделі прогнозування при цьому дещо менша і становить 85,30%. З дещо меншою ймовірністю прогнозується взаємодія сполук з Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Casein kinase II alpha/beta, Casein kinase I delta, Pregnane X receptor, Dual-specificity tyrosine-phosphorylation regulated kinase 1A. Більшість сполук ряду характеризуються

афінністю до цих мішеней з вірогідністю нижче 90%. Загалом, для усіх похідних ряду прогнозується подібний перелік мішеней з близькими значеннями зв'язування, проте для деяких похідних переважаючими мішенями є відмінні від зазначених. Так, сполука 11 характеризується найвищою ймовірністю зв'язування, що становить 98,79%, з DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase при точності моделі прогнозування 91,11%. Для сполук, що містять замісники в бензиліде-новому фрагменті 3-OCH₃ і 4-OCH₃ (сполука 12), 3- OCH₃ та 4- (CH₃)₂CHCH₂O (сполука 13), прогнозується найвища афінність до мішені Kruppel-like factor 5, що становить 98,62% і 98,51% при точності моделі прогнозування 86,33%, відповідно. Переважаючою мішенню для сполуки 15 (ймовірність взаємодії 99,20%), як і для базового гетероциклу, є Endoplasmic reticulum-associated amyloid beta-peptide-binding protein. Зазначені мішені відіграють важливі ролі у регуляції процесів в організмі людини. Крім того, усі вони можуть мати вирішальне значення в контексті захворювань, включаючи широкий діапазон типів онкологічних захворювань людини (рак молочної та підшлункової залоз, яєчників, шлунка, колоректальної карциноми, гліобластоми, гострого лімфобластного лейкозу та ін.) [15].

Як видно із представлених результатів аналізу, у всіх 5- ариліденопохідних 3- (бензо[d]

тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону з високою прогнозованою ймовірністю прослідковується зв'язок із мішенями, які впливають на процеси, що пов'язані з онкологічними захворюваннями.

Аналіз залежності «структура-активність» в ряду досліджуваних похідних дозволяє нам констатувати значний вплив ариліденового замісника в 5 положенні базового гетероциклу на вияв протипухлинної активності. Зростання афінності даних сполук до відповідних мішеней залежить від введених замісників у бензиліденовий фрагмент, причому важливе значення має не лише природа цих радикалів, але й їх положення в циклі. Це чітко прослідковується при аналізі одержаних показників для 5-ариліденових похідних і незаміщеного базового гетероциклу (рис. 2). У більшості похідних при цьому значно підвищилися деякі показники біологічної активності, у порівнянні з базовою структурою.

Висновки

Внаслідок проведеного скринінгу біологічної активності встановлено, що 5-ариліденопохідні 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону за хімічною структурою мають групову подібність до ЛЗ, яким присвоєно АТС коди L01XE, L01BC, L01AA, L04AA, що відповідають протипухлинним препаратам. Найвища ймовірність структурної схожості з антинеопластичними засобами прогнозується для сполуки 7 і становить 21,18% (АТС код L01XE). Сполуки ряду мають широкий спектр біологічної активності. Водночас усі похідні мають афінитет до біомішеней, які впливають на розвиток онкологічних захворювань. Найвищий рівень зв'язування (близько 90%) сполуки виявили до мішеней: Aldose reductase, Cathepsin D і Transcription intermediary factor 1- alpha. Ймовірні показники інгібування зазначених трьох мішеней найвищі для сполук 8, 10 і 2 при точності моделей прогнозування 92,38–98,95%. Вплив 5-ариліденопохідних на відповідні біомішені вищий, ніж це прогнозується для базової сполуки. Серед досліджених молекул знайдено потенційного мультіхітера (potential multi-hitter) – сполука 11. При спробі встановлення деяких закономірностей «структура – дія»,

визначено важливу роль 5-ариліденового фрагмента на зростання ймовірної протипухлинної активності, у порівнянні із незаміщеним базовим гетероциклом. Це відображено у прогнозованих значеннях структурної схожості з антинеопластичними засобами і показниках зв'язування із відповідними мішенями таргетної терапії. Встановлено критичний вплив радикала F у бензиліденовому фрагменті на зростання подібності до протипухлинних засобів (*інгібітори протеїнкінази* – L01XE). Показник схожості сполуки з ЛЗ залежить від положення цього радикала, що відображено у значеннях: 21,18% (сполука 7 з R=2-F) і 8,85% (сполука 8 з R=4-F). Одержані результати дослідження можуть бути теоретичною платформою для подальшого експериментального фармакологічного вивчення БАР з перспективою створення на їх основі нового ефективного і малотоксичного препарату.

Фінансування

Виконання даного дослідження та написання рукопису було здійснено без зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів:

[0009-0001-0150-0926](https://orcid.org/0009-0001-0150-0926) (B, C, D, E)

Chudinovych Kateryna

[0009-0000-6918-3229](https://orcid.org/0009-0000-6918-3229) (B, C, D) Mosula

Viktoria

[0000-0003-3339-0562](https://orcid.org/0000-0003-3339-0562) (A, C, E, F) Mosula

Liudmila

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

1. Navien TN, Thevendran R, Hamdani HY, Tang TH, Citartan M. In silico molecular docking in DNA aptamer development. Biochimie. 2021;180:54-67. doi: 10.1016/j.biochi.2020.10.005.
2. Lozynskyi AV, Yushyn IM, Konechnyi YT, Roman OM, Matiykiv OV, Smaliukh OV, et al. Synthesis and evaluation of biological activity of 1-[2-amino-4-methylthiazol-5-yl]-3-arylpropenones. Biopolym Cell. 2021;37(5):389-399. doi: 10.7124/bc.000A64.
3. Los OV, Sinenko VO, Kobzar OL, Zhironov VV, Vovk AI, Brovarets VS. Synthesis and in vitro anticancer potential of new thiazole-containing derivatives of rhodanine. Chem Heterocycl Comp. 2023;59:484-493. doi: 10.1007/s10593-023-03220-z.
4. Toumi A, Boudriga S, Hamden K, Sobeh M, Cheurfa M, Askri M, et al. Synthesis, antidiabetic activity and molecular docking study of rhodanine-substituted spirooxindole pyrrolidine derivatives as novel α -amylase inhibitors. Bioorg Chem. 2021;106:104507. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104507.
5. Chaurasya A, Chawla P, Monga V, Singh G. Rhodanine derivatives: An insight into the synthetic and medicinal perspectives as antimicrobial and antiviral agents. Chem Biol Drug Des. 2023;101(3):500-549. doi:10.1111/cbdd.14163.
6. Aayishamma I, Purawarga Matada GS, Pal R, Ghara A, Aishwarya NVSS, Kumaraswamy B, et al. Benzothiazole a privileged scaffold for Cutting-Edges anticancer agents: Exploring drug design, structure-activity relationship, and docking studies. Eur J Med Chem. 2024;279:116831. doi: 10.1016/j.ejmech.2024.116831.
7. Tratratt C. Benzothiazole as a Promising Scaffold for the Development of Antifungal Agents. Curr Top Med Chem. 2023;23(7):491-519. doi: 10.2174/1568026623666230124152429.
8. Yadav KP, Rahman Md-A, Nishad S, Maurya SK, Anas M, Mujahid M. Synthesis and biological activities of benzothiazole derivatives: A review. Intelligent Pharmacy. 2023;1(3):122-132. doi: 10.1016/j.ipha.2023.06.001.
9. World health statistics: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 1–86 [Internet]. 2024 [cited 2025 Nov 28]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376869/9789240094703-eng.pdf>.
10. Wan Y, Long J, Gao H, Tang Z. 2-Aminothiazole: A privileged scaffold for the discovery of anti-cancer agents. Eur J Med Chem. 2021;210:112953. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112953.
11. Юшин ІМ, Лозинський АВ, Федусевич О-МВ, Вовчук ОЯ, Лесик РБ. Синтез нових 5-заміщених 2-піразолітiazол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2020;13(2):214-218. doi: 10.14739/2409-2932.2020.2.207117.
12. SuperPred 3.0 [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 28]. Available from: <https://prediction.charite.de/index.php>.
13. Мосула ЛМ, Лесик РБ. Синтез та дослідження протитуберкульозної активності 5-ариліден-3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідонів. Фармацевтичний журнал. [Internet]. 2008 [цитовано 2025 Січ 28];1:56-61. Доступно за: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/1211/1157>.
14. Gallo K, Goede A, Preissner R, Gohlke BO. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction – a machine learning approach. Nucleic Acids Res. 2022;50(W1):W726-W731. doi: 10.1093/nar/gkac297.
15. Kockar F, Tokay E, Hacıoglu N. Chapter 11 – Prodrug-based drug delivery approaches in cancer combination therapy. In: Kesharwani P. Combination Drug Delivery Approach as an Effective Therapy for Various Diseases. London: Academic Press; 2022. p. 239-271. doi:10.1016/B978-0-323-85873-1.00001-0.

In silico evaluation of the pharmacological potential of a series of 5- arylidene derivatives of 3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-thioxothiazolidin-4-one

Chudinovych Kateryna, Mosula Viktoriia, Mosula Liudmila

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Address for correspondence:

Mosula Liudmila

E-mail: mosula@tdmu.edu.ua

Abstract: to develop new ligands capable of specifically targeting a biological target, researchers need knowledge about potential targets. Over the past decades, the rapid development of cheminformatics

has contributed to the acceleration of this process, which led to the emergence of appropriate software. *In silico* tools, based on the chemical structure of a molecule, can predict the possible affinity of a ligand to a specific biomolecular target with high accuracy. The broad spectrum of biological activity of rhodanine and benzothiazole has long been known. Considering the pharmacological potential of these heterocycles, we decided to investigate the influence of an arylidene moiety introduced into the 5th position of the basic heterocyclic scaffold on the biological activity of benzothiazole-substituted rhodanines. Using one of the freely available web servers, we conducted a targeted search for therapeutic targets for 5-arylidene-substituted rhodanine derivatives with a benzothiazole moiety in the 3rd position of the basic heterocycle. Through the freely available SuperPred 3.0 program, we studied the potential pharmacological activity of a series of 5-arylidene derivatives of 3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-thioxothiazolidin-4-one. According to prediction results, all molecules are promising. The derivatives in this series, based on their chemical structure, are similar to drugs from various ATC classes and are characterized by a high probability of interaction with multiple biological targets. Based on the results of SAR analysis, it can be concluded that different aryl substituents have varying impacts on the inhibitory activity of compounds against therapeutic targets. The studied molecules demonstrated potential antitumor activity. The common predicted targets for our compounds with the highest binding scores and high model accuracy are Aldose reductase, Cathepsin D and Transcription intermediary factor 1-alpha. The highest potential inhibitory indicators for these biomolecular targets were observed for compounds 3 (97.49% for interaction with Transcription intermediary factor 1-alpha), 5 (98.42% for interaction with Aldose reductase), and 9 (98.39% for interaction with Cathepsin D). The accuracy of the prediction models is sufficiently high, amounting to 95.56%, 92.38%, and 98.95%, respectively. According to the obtained results, the predominant biological effect of the derivatives of this series is antitumor. The molecular structure of compound 7 is most similar to existing antitumor agents, while the highest binding levels to the specified targets (>90%) were observed for compounds 8, 10, and 2, with prediction model accuracy ranging from 92.38% to 98.95%. When attempting to identify certain structure-activity relationships, it was determined that the 5-arylidene moiety of the basic rhodanine scaffold plays a crucial role in revealing pharmacological effects by ensuring affinity to potential targets. The impact of 5-arylidene derivatives on relevant protein molecules is higher than predicted for the core compound; however, the obtained data require further experimental validation.

Keywords: [Aldehyde Reductase](#); [Antineoplastic Agents](#); [Benzothiazoles](#); [Cathepsin D](#); [Probability](#); [Rhodanine](#); SuperPred 3.0.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Адреса для кореспонденції:

Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу,
науковий відділ НМУ,
бул. Т.Шевченка, 13, м.Київ, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

www.nmuofficial.com

Надруковано ТОВ «505»
м. Житомир, вул. М. Бердичівська, 17а
тел.: +38 (063) 101-22-33,
e-mail: polygraphyinz@gmail.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК No 5609 від 21.09.2017 р.

Підписано до друку 03.02.2025 р.
Формат 60*84/8, друк офсетний, папір офсетний
Тираж 50, Зам. No Ж-2025/16.02.



Correspondence address:

Editorial board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal Research
Department of NMU,
13, T. Shevchenka blvd. Kyiv, 01601

<http://mmj.nmuofficial.com>

E-mail: usmyj@ukr.net

Bogomolets National Medical University

www.nmuofficial.com

Printed by LTD «505»

Zhytomyr, St. M. Berdychivska, 17a

tel.: +38 (063) 101-22-33,

e-mail: polygraphyinz@gmail.ua

Certificate of the subject of publishing

ДК No 5609 dated 21.09.2017

Signed in print on 03.02.2025

Format 60*84/8, offset print, offset paper

Circulation: 50 Order No J-2025/16.02.